

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Die räumliche Orientierungsfähigkeit bei Patienten mit
transienter globaler Amnesie im longitudinalen Verlauf -
eine multimodale Analyse von realer Navigationsleistung,
-strategie und den korrelierenden Hirnaktivierungen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph Trapp
aus Düsseldorf
im Jahr 2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr.med. Andreas Zwergal

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Daniela Hauer
PD Dr. med. Matthias Brendel

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Florian Schöberl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2021

Für Emma, Jakob und Verena

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Raumorientierung und Episodengedächtnis - hippocampale Kernfunktionen des Menschen	1
1.1.1	Historischer Überblick	1
1.1.2	Das Gedächtnis - Neuroanatomie und Neuropsychologie	2
1.1.3	Die Fähigkeit zur räumlichen Orientierung	4
1.1.4	Gedächtnis und räumliche Orientierungsleistung - Synopsis	10
1.2	Transiente globale Amnesie (TGA)	11
1.2.1	Epidemiologie, Auslöser und klinische Symptomatik	12
1.2.2	Diagnostik, Therapie und Prognose	14
1.2.3	Konzepte zur Pathophysiologie und Ätiologie	15
1.3	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	17
2	Methoden	19
2.1	Studienkollektiv	19
2.1.1	TGA-Gruppe	19
2.1.2	Kontrollgruppe	19
2.2	Studiendesign und Untersuchungsmethoden	20
2.2.1	Studiendesign	20
2.2.2	Blick-gesteuerte Kopfkamera (EYESEECAM)	22
2.2.3	Datenverarbeitung / Videoanalyse	23
2.2.4	Zerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT)	25
2.2.5	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	27
2.2.6	Die Neuropsychologische Untersuchung mittels der CERAD-Testbatterie	28
2.3	Statistik	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Neuropsychologische Testergebnisse	30
3.2	Bildgebende Verfahren	30
3.3	Räumliche Navigationsleistung	31
3.4	Subgruppenanalyse und Korrelationen	33
3.5	Navigationsstrategie - visuelles Explorationsverhalten und zurückgelegte Wegstrecke	34
4	Diskussion	38
4.1	Navigationsleistung und -strategie bei TGA-Patienten	38
4.2	Hirnaktivierungen/Hirnnetzwerke und Zelltypen	40
4.3	Limitationen	43
5	Zusammenfassung und Ausblick	46
6	Literaturverzeichnis	48
A	Danksagung	69
B	Lebenslauf	70

1 Einleitung

1.1 Raumorientierung und Episodengedächtnis - hippocampale Kernfunktionen des Menschen

Die Fähigkeit zur zielgerichteten Orientierung in der Umwelt, also zur Navigation im Raum, war essentiell in der Entwicklung und zum Überleben der Spezies Mensch. Heutzutage ist diese kognitive Teilleistung beim Menschen nur noch von untergeordneter Bedeutung, da die fortgeschrittene Entwicklung technischer Hilfsmittel wie von Navigationsgeräten mittels „GLOBAL POSITIONING SYSTEM“ (GPS) Technik großteils die selbstständige räumliche Orientierung, vor allem bei längeren Strecken, abgelöst hat. Nichtsdestotrotz veranschaulichen neurodegenerative Demenzen wie die Alzheimer-Krankheit, bei der häufig sehr frühzeitig die Orientierung im Raum gestört ist, welch wichtige kognitive Domäne das topographische Gedächtnis für ein unabhängiges und selbstbestimmtes Leben des Menschen darstellt. Daher ist es umso erstaunlicher, dass zum Beispiel im Gegensatz zur Sprache und zum Gedächtnis die neurophysiologischen Grundlagen der Orientierung im Raum beim Menschen bis vor ca. zwei Jahrzehnten weitgehend von untergeordnetem wissenschaftlichen Interesse waren und ein Randgebiet darstellten. Dies hat sich erst durch die Entdeckung neuer verschiedener, sehr hoch spezialisierter Zelltypen im letzten Jahrzehnt und die Vergabe eines Nobelpreises im Jahre 2011 an May-Britt und Edvard Moser sowie John O’Keefe endgültig gewandelt. Dadurch wurde gewissermaßen eine Renaissance der räumlichen Navigationsforschung eingeleitet.

1.1.1 Historischer Überblick

„Der Raum ist eine notwendige Vorstellung a priori, die allen äußeren Anschauungen zum Grunde liegt. Man kann sich niemals eine Vorstellung davon machen, dass kein Raum sei [...]“ (Kant, 2015, S.87)

Die Frage, wie der Mensch den Raum wahrnimmt, beschäftigt Wissenschaftler verschiedenster Disziplinen seit Jahrhunderten. Kant ging in seinem Werk *Kritik der reinen Vernunft* davon aus, dass die Vorstellung über den Raum nicht anhand von Erfahrungen gelernt werden könne, da sie eine notwendige Grundbedingung für alle Sinneseindrücke darstelle. Die Sinnessysteme nämlich fassen äußere Erscheinungen auf, die sich zwangsläufig in einem räumlichen Bezugssystem befinden. Deshalb muss die Raumvorstellung schon „im Gemüte bereitliegen“ (Kant, 2015, S.85), also bereits angeboren sein (Mohr u. Willaschek, 1998; Götz, 2008).

Seit dem 20. Jahrhundert versuchten Neurowissenschaftler, ein neuroanatomisches und neurophysiologisches Korrelat zu der von Kant postulierten Vorstellung über den Raum zu finden. Sie versuchten zu ergründen, welche Areale des menschlichen Gehirns für die Repräsentation des Raumes essentiell sind und welche Mechanismen sowie Strategien der Mensch zur zielgerichteten Orientierung, also Navigation im Raum anwendet. Die bahnbrechende Entdeckung durch O’Keefe und Dostrovsky (1971) von spezialisierten Zelltypen, sogenannten *place cells*, die sich durch eine streng lokalisationsabhängige Entladungsrate auszeichneten, indem sie nur an jeweils bestimmten Aufenthaltsorten in einem vorgegebenen Raum Aktivität zeigten, rückte den Hippocampus in den Fokus der räumlichen Navigationsforschung. Der Hippocampus im mesialen Temporallappen war bis dato nur als Ort des menschlichen Gedächtnisses vermutet worden. Denn Patienten, denen der Hippocampus zur Epilepsiebehandlung operativ entfernt worden war, wurden wie der berühmte Patient H.M. von Scoville und Milner (1957) durch eine retro- und anterograder Amnesie auffällig.

Basierend auf diesen geschilderten Meilensteinen der zellulären Grundlagenforschung einerseits (Entdeckung der *place cells* durch O’Keefe und Dostrovsky) sowie der läsionsbasierten neuropsychologischen Verhaltensforschung andererseits (Untersuchungen zum Patienten H.M. von Scoville und Milner) versuchten besonders in den letzten beiden Jahrzehnten Neurowissenschaftler verschiedener Subdisziplinen die neuronal-synaptischen Grundlagen und die elektrophysiologischen Netzwerkmechanismen von Gedächtnis und räumlicher Orientierung sowie deren Zusammenspiel weiter zu entschlüsseln. Hierbei kam es zum Teil zu sehr beachtlichen Fortschritten, es bleiben aber mindestens genauso viele Fragen weiterhin offen bzw. sind neu entstanden (O’Keefe, 2014).

1.1.2 Das Gedächtnis - Neuroanatomie und Neurophysiologie

Gedächtnis ist definiert als „Fähigkeit des Gehirns, Informationen zu speichern und bei Bedarf wieder abzurufen“ (Pschyrembel, 2013, S. 754). Abhängig von der Zeitdauer der Aufnahme und Speicherung der neuen Information sowie deren Abruf unterscheidet man zwischen dem Ultrakurzzeitgedächtnis (Hunderte von Millisekunden), dem Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis (einige Minuten), dem Intermediärgedächtnis (Stunden bis Monate) und dem Langzeitgedächtnis (mehrere Jahre bis Jahrzehnte) (Markowitsch, 1999). Das Ultrakurzzeitgedächtnis wird auch sensorisches Register genannt und hält Informationen für einen sehr kurzen Zeitraum (Hunderte Millisekunden bis zu einer Sekunde) vor, bis sie entweder vergessen werden oder durch zielgerichtete Aufmerksamkeit ins Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis gelangen. Nach dem Modell zum Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis von Baddeley und Hitch werden die neu gespeicherten Informationen dann im Kurzzeitgedächtnisspeicher nicht nur gelagert, sondern können auch bearbeitet, modifiziert und im Rahmen anderer kognitiver Prozesse variabel und flexibel genutzt werden (Baddeley, 2000). Das Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis ist in vielfältige Prozesse involviert und folglich ist nicht ein einzelnes Hirnareal dafür notwendig, sondern vielmehr ein neuronales Netzwerk bestehend aus Teilbereichen des präfrontalen, prämotorischen und parietalen Kortex (Cowey, 1996; Eustache u. Desgranges, 2008; Piefke u. Fink, 2013). Auch der Hippocampus scheint für das Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis eine Rolle zu spielen, jedoch vermutlich eher eine untergeordnete (siehe Abbildung 1.1).

Das Intermediärgedächtnis und vor allem die Überführung von Informationen oder Inhalten in das Langzeitgedächtnis hängen sehr wesentlich vom Hippocampus ab. Beim Langzeitgedächtnis unterscheidet man zum einen ein explizites oder deklaratives vom impliziten oder nicht-deklarativen Gedächtnis (Squire u. Zola-Morgan, 1991). Das deklarative Gedächtnis ist dabei im Grunde die Gedächtnisdomäne, die wir im Alltag als Gedächtnis ansehen, nämlich die Erinnerung und das zielgerichtete Wiederabrufen von Fakten (semantisches Gedächtnis) und Ereignissen (episodisches Gedächtnis) (Tulving u. Donaldson, 1972; Squire, 1992).

Die Überführung einer Information, eines Inhaltes oder Ereignisses ins Langzeitgedächtnis ist dabei ein mehrstufiger Prozess: Zunächst erfolgt die Registrierung der Information bzw. des Ereignisses über verschiedene sensorische Modalitäten und die kurzzeitige Speicherung in kortikalen Assoziationsarealen. Darauf folgt die Enkodierung der Information/ des Inhaltes, wobei der basolaterale limbische Schaltkreis (Amygdala und mediodorsaler Thalamus) vor allem emotionale Informationsverarbeitung vornimmt, während der Papez’sche Schaltkreis (Mamillarkörper, anteriorer Thalamus, Gyrus cinguli, Cingulum, Fornix und die Hippokampusformation) eine kognitive Verarbeitung übernimmt (Markowitsch, 1999). Die letzte Stufe ist die langfristige Konsolidierung der erworbenen Information bzw. des neuen Inhalts. Sie erfolgt durch den Hippocampus im direkten Zusammenspiel mit spezifischen neokortikalen Arealen (meist sekundären Kortexarealen bzw.

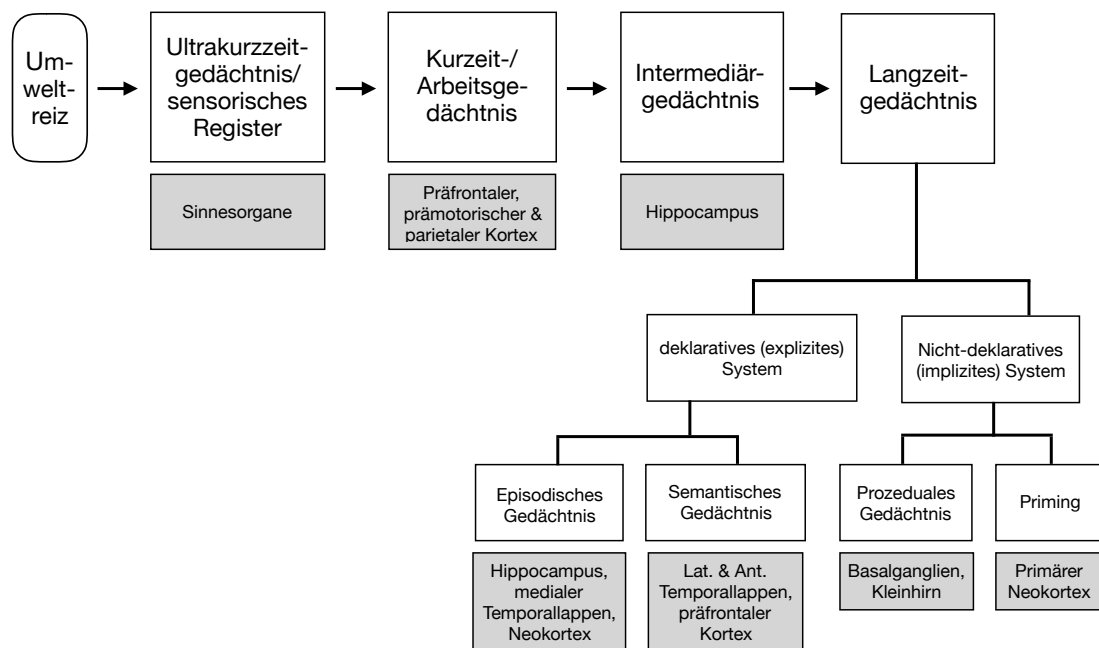


Abbildung 1.1: Taxonomie der Gedächtnisformen [nach Markowitsch (1999) und Piefke und Fink (2013)]

Assoziationskortexarealen), in denen die Information/ der Inhalt endgültig abgelegt und so zum zukünftigen Abruf gespeichert wird (Brand u. Markowitsch, 2003; Piefke u. Fink, 2013).

Welche Rolle genau der Hippocampus bei der langfristigen Gedächtniskonsolidierung sowie beim Abrufen der konsolidierten Inhalte spielt, ist weiterhin nicht endgültig aufgeklärt und wird kontrovers diskutiert. In dem von Squire u. a. (1991) begründeten klassischen „standard consolidation“ Modell (SC-Modell) wird postuliert, dass der Hippocampus nur für eine begrenzte, kritische Zeitspanne für das Abrufen gespeicherter deklarativer Gedächtnisinhalte (semantisch und episodisch) essentiell ist. Sobald die Informationen bzw. Gedächtnisinhalte endgültig und dauerhaft in spezifischen neokortikalen Arealen nach Jahren bis Jahrzehnten gespeichert sind, erfolgt das Abrufen dieser Gedächtnisinhalte vom Hippocampus unabhängig (Piefke u. Fink, 2013). Beispielhafte Unterstützung erfährt dieses Modell durch neuropsychologische Testergebnisse an Patienten mit auf den Hippocampus beschränkten Läsionen. Diese hatten zwar kürzlich zurückliegende (Stunden bis Monate) Gedächtnisinhalte verloren, konnten jedoch auf Langzeitinhalte, die Jahre bis Jahrzehnte zurücklagen, problemlos zurückgreifen und sie abrufen (Zola-Morgan u. a., 1986; Squire u. Alvarez, 1995; Reed u. Squire, 1997; Manns u. a., 2003; Squire u. a., 2004; Bayley u. a., 2006; Kirwan u. a., 2008; Squire u. a., 2010; Bartsch u. a., 2011). Passend zu diesen Verhaltensbeobachtungen fanden einzelne funktionelle Bildgebungsstudien auch einen zeitlichen Gradienten der hippocampalen Aktivierungen beim Gedächtnisabruf in der Form, dass bei zunehmend länger zurückliegenden Ereignissen oder Inhalten die hippocampale Aktivierung abnahm im Vergleich zu kürzlich zurückliegenden Ereignissen bzw. neueren Inhalten (Niki u. Luo, 2002; Piefke, 2003; Squire u. Bayley, 2007).

Dem klassischen Modell gegenüber steht die sogenannte „Multiple Trace Theory“ (MTT). Nach dieser ist der Hippocampus für den Abruf von Gedächtnisinhalten dauerhaft und lebenslang notwendig (Nadel u. Moscovitch, 1997; Cipolotti u. a., 2001; Tulving, 2002). Danach führt jeder erneute

Abruf der konsolidierten Information/ des konsolidierten Inhaltes zu einer erneuten Enkodierung und damit modifizierten Ausbildung der Gedächtnisspuren zwischen Hippocampus als Intermediärspeicher und dem jeweiligen spezifischen Kortexareal als Langzeitspeicher. Je öfter ein Ereignis sich ins Gedächtnis gerufen wird, desto mehr Spuren bestehen und desto stabiler ist die Erinnerung. Die in Läsionsstudien beobachteten zeitlichen Gradienten entstehen laut MTT dadurch, dass der Hippocampus bei den betroffenen Patienten nicht komplett geschädigt gewesen sei, so dass zwar die noch wesentlich vom Hippocampus abhängigen kürzlich zurückliegenden Inhalte betroffen seien, die nur noch gering vom Hippocampus abhängigen Inhalte jedoch nicht (Moscovitch u. a., 2006; Piefke u. Fink, 2013).

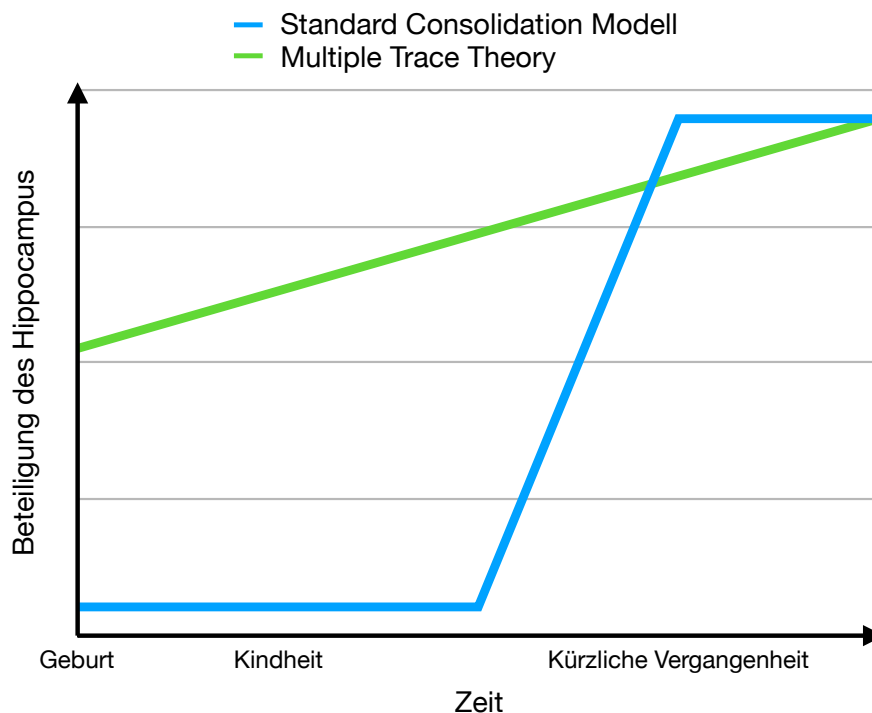


Abbildung 1.2: Gegenüberstellung „Standard Consolidation“ (SC-)Modell (blau) und „Multiple Trace Theory“ (MTT) (grün). Nach Piefke u. Fink (2013, S. 24).

Als weitere Argumente für die MTT werden funktionelle Bildgebungsstudien aufgeführt, in denen kein zeitlicher Gradient der hippocampalen Aktivierungsmuster festgestellt werden konnte (Maguire, 2001a; Ryan u. a., 2001; Cabeza u. Jacques, 2007; Moscovitch u. a., 2006; Svoboda u. a., 2006), sondern vielmehr die emotionale Färbung des Gedächtnisinhaltes für das Ausmaß der hippocampalen Aktivierungen entscheidend war (Gilboa u. a., 2004).

1.1.3 Die Fähigkeit zur räumlichen Orientierung

Die Navigation im Raum (*spatial navigation*) bezeichnet „die kontrollierte und zielgerichtete Bewegung von Menschen, Tieren [...] durch die [umgebende] Umwelt“ (Wirtz, 2013, S. 1294). Hierbei handelt es sich um eine komplexe kognitive Fähigkeit, bei der die koordinierte Aktivierung eines neuronalen Netzwerks bestehend aus verschiedenen Hirnarealen notwendig ist. Wesentlich daran beteiligte Hirnareale sind der Hippocampus, der entorhinale Kortex und Parahippocampus im me-

sialen Temporallappen, der retrospleniale Kortex, Areale des occipitalen und posterioren parietalen Kortex, (prä)frontale Kortexareale sowie subkortikal die Basalganglien und das Kleinhirn (Boccia u. a., 2014).

1.1.3.1 Zelluläre Grundlagen und Korrelate

Die zellulären Grundlagen der Navigation im Raum wurden mittels in-vivo Ableitung von Neuronen während räumlicher Navigationstests wie dem MORRIS WATER MAZE TASK oder dem T-MAZE an Nagetieren in den letzten Jahrzehnten erforscht. Bereits im Jahre 1971 entdeckten O'Keefe und Dostrosky sogenannte Orts-spezifische Zellen (*place cells*) in der CA1-Region des Hippocampus von Ratten und bestätigten damit Tolmans Theorie einer kognitiven Raumkarte (*cognitive map*) im Hippocampus (Tolman u. a., 1948). Diese Zellen feuern nämlich mit maximaler Frequenz, wenn sich die Ratte an einer bestimmten Lokalisation in der umgebenden Umwelt aufhält, dem jeweiligen Ortsfeld (*place field*). An allen anderen feuern sie nur in deutlich geringerer Frequenz, dem Grundrhythmus (O'Keefe, 1979). Ekstrom u.a. (2003) konnten mit Hilfe intrakranieller Elektroden bei Epilepsiepatienten derartige Orts- oder Lokalisations-spezifischen *place cells* auch im menschlichen Hippocampus nachweisen. Darüber hinaus wurde dieser Zelltyp auch im Subiculum und im entorhinalen Kortex von Ratten gefunden (Quirk u. a., 1992; Taube, 2007). Neben reinen Orts-spezifischen Zellen, für die nur der aktuelle Aufenthaltsort im Raum entscheidend ist, scheint es auch solche Zellen zu geben, die Informationen mit einem bestimmten Ort im Raum verbinden. Sie feuern abhängig vom Verhalten, der Blickrichtung, der Geschwindigkeit, der Erwartung und der Intention an einem bestimmten Ort (O'Keefe u. a., 1998; Wood u. a., 2000; Ekstrom u. a., 2003; Shapiro u. a., 2006; Bird u. a., 2012; Brandon u. a., 2013; Kropff u. a., 2015).

Die *place cells* sind nicht topographisch angeordnet. Das heißt, nebeneinander liegende Zellen feuern nicht an nebeneinander liegenden Lokalisationen im Raum (O'Keefe u. a., 1998). Außerdem ändern sie in einer komplett neuen Umgebung ihr zugehöriges Ortsfeld (Bird u. a., 2012; Wills u. a., 2013). Wenn die Fläche einer Umgebung größer wird, wird das jeweilige Ortsfeld der Ortszellen größer (O'Keefe u. a., 1998). Darüber hinaus ziehen sich die Ortsfelder, die in der Nähe von Begrenzungen feuern, in die Länge, wenn ebendiese Grenze verlängert wird (O'Keefe u. Burgess, 1996). Hartley u. a. folgerten bereits im Jahr 2000 daraus, dass die Orts-spezifischen *place cells* afferente Eingänge von einem im Bereich der Raumgrenzen aktiven Zelltyp, nämlich den sog. Grenz(vektor)-Zellen (*boundary-(vector)/ boarder cell*) erhalten müssten. Diese wurden tatsächlich einige Jahre später von Brandon u.a. (2013) im medialen entorhinalen Kortex (MEC), im Prä- und Parasubiculum, sowie im Subiculum selbst gefunden. Sie feuern in der Nähe von Begrenzungen einer Umgebung, seien es Wände oder Abhänge. In unterschiedlichen Räumen behielten sie ihre Feuermuster relativ zueinander bei (Solstad u. a., 2008).

Ranck (1984) und Taube u. a. (1990) entdeckten einen weiteren, für die Navigation wichtigen Zelltypus, die Kopfrichtungszelle (*head direction cell, HD cell*), im Postsubiculum von Ratten. In den nachfolgenden Jahrzehnten wurden sie im gesamten Papez'schen Schaltkreis nachgewiesen, vor allem im lateralen dorsalen Thalamus, dorsalen Striatum, medialen präzentralem Kortex und in der CA1-Region des Hippocampus (Taube, 2007). Diese *head direction cells* entladen bis zu 120 mal pro Sekunde, wenn die Ratte ihren Kopf in eine bestimmte Richtung in der Horizontalen dreht, aber kaum bis gar nicht, wenn der Kopf mehr als 40° von dem spezifischen Richtungswinkel abweicht (Brandon u. a., 2013). Es kommt dabei zu keiner Reduktion der Entladungsrate, wenn der Kopf lange in diese spezifische Richtung zeigt (Taube u. a., 1990; Brandon u. a., 2013). Die *head direction cells* sind ähnlich wie die *place cells* nicht topographisch angeordnet. In einer neuen

Umgebung oder wenn sich Orientierungspunkte im Raum, sogenannte Landmarken, verschieben, verändern sie ihre präferierte Richtung, bleiben aber relativ zueinander gleich angeordnet (Taube, 2007). Die *head direction cells* scheinen also neben vestibulären Afferenzen und Eingängen vom motorischen System auch wesentlich von visuellen Afferenzen abhängig zu sein und somit schließlich multisensorische Signale zu integrieren (Stackman u. a., 2002; Taube, 2007).

Eine andere Art von räumlicher Detailinformation kodiert die sogenannte Gitterzelle (*grid cell*). Diese zeigt ein hochspezifisches Entladungsmuster an mehreren Lokalisationen in einer Umgebung, welche alle in einem hexagonalen Gitter zueinander stehen (Hafting u. a., 2005). Als erstes im medialen entorhinalen Kortex (MEC) der Ratte entdeckt (Fyhn u. a., 2004), konnten Jacobs u. a. (2013) ihre Aktivität auch im Menschen aufzeichnen. Diese *grid cells* können sich in Bezug auf drei Faktoren unterscheiden: erstens der Maschenweite der Gitter, also dem Abstand zwischen den einzelnen Ortsfeldern, zweitens der Phase der Zellen, also wie die Gitter verschiedener Zellen zueinander stehen, und drittens der Orientierung der Achsen der hexagonalen Gitter. Daraus ergibt sich für jeden Ort im Raum ein einzigartiges Aktivitätsmuster unterschiedlicher Zellen (Moser u. a., 2014). Bezogen auf die Maschenweite liegt eine topographische Anordnung vor. Im dorsalen Anteil des MEC sind die Gitter kleiner, im ventralen größer. Dabei wachsen die Gitter zwischen Zellgruppen gleicher Maschenweite, einem sogenannten Modul, von dorsal nach ventral konstant um einen Faktor zwischen 1,4 und 1,7 (Rowland u. a., 2016). Im Hinblick auf die Phase der *grid cells* gibt es keine klare Ordnung (Moser u. a., 2014). Wie die *head direction cells* ändern die *grid cells* auch die Orientierung, wenn externe Landmarken rotieren oder das Versuchstier in eine neue Umgebung gesetzt wird (Hafting u. a., 2005). Relativ zueinander verändern sich die Orientierung, Phase und Gittergröße der Zellen in einem Modul zwischen verschiedenen Umgebungen aber nicht (Moser u. a., 2014). Auf diese Weise repräsentieren die *grid cells* eine allgemein anwendbare kognitive Karte, wohingegen die *place cells* eine spezifische Karte für jede einzelne Umgebung erschaffen. Der Hauptteil der Efferenzen des MEC geht über den Gyrus dentatus in den Hippocampus und dort in die Regionen CA1 und CA3, also dorthin wo Orts-spezifische Zellen liegen (Zola-Morgan u. a., 1986; Markowitsch, 1999; Fyhn u. a., 2004).

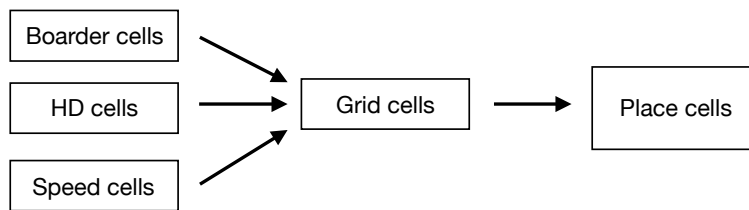
Es gibt neben reinen *grid cells*, die – wie reine *place cells* – nur abhängig vom Aufenthaltsort feuern, auch solche die sich nur dann entladen, wenn an einem bestimmten Ort der Kopf in eine bestimmte Richtung zeigt. Sie scheinen also gewissermaßen eine Mischung aus *grid cells* und *head direction cells* zu sein (Cacucci, 2004; Brandon u. a., 2013).

Der zuletzt entdeckte Zelltyp, der für die Navigation im Raum von Bedeutung zu sein scheint, ist die sogenannten Geschwindigkeitszelle (*speed cell*). Diese Zellen konnten von Kropff u. a. (2015) sowohl im MEC als auch im Hippocampus der Ratte nachgewiesen werden. Der Zelltyp feuert mit höherer Frequenz, wenn das Tier sich schneller bewegt, unabhängig von anderen Einflüssen. Es wäre also möglich, anhand der Feuerrate dieser Zellen die Geschwindigkeit des Nagers zu berechnen (Moser u. Moser, 2016).

Wie genau diese vielen verschiedenen Zelltypen für die Navigation im Raum zusammenwirken, dafür gibt es verschiedene Erklärungsmodelle. Mehrere Autoren schlugen ein sogenanntes Lineares Summationsmodell vor, indem durch Summation und Inhibition der Aktionen vieler *grid cells* das Signal der *place cells* entstehe (McNaughton u. a., 2006; Solstad u. a., 2006; Moser u. a., 2008). Gitterzellen wiederum erhalten über propriozeptiv-motorische und vestibuläre Eingänge sowie Inputs durch die *speed cells* und *head direction cells* ihre Informationen über die aktuelle Position (Moser u. a., 2014) (siehe Abbildung 1.3a).

Es existieren jedoch neuere Erkenntnisse, welche gegen dieses weitgehend unidirektionale Modell

a) Lineares Summationsmodell



b) Parallelmodell nach Brandon et al. (2013) und Rowland et al. (2016)

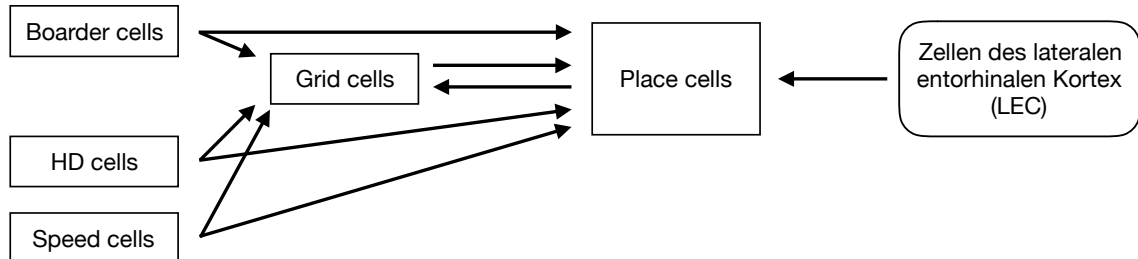


Abbildung 1.3: Modell der Zelltypen und deren Verknüpfungen - a) lineares Summationsmodell: unidirektional und linear aufgebaut, b) Parallelmodell: Die Zellen aus dem MEC schicken Input zu den place cells im Hippocampus und innerhalb des MEC zu den grid cells. Die place cells erhalten außerdem noch Input aus dem Lateralen entorhinalen Kortex (LEC) (nach Brandon u.a. (2013) und Rowland u.a. (2016)).

sprechen:

1. Nach dem pharmakologischen Ausschalten des kompletten entorhinalen Kortex und damit auch der dort gelegenen *grid cells* bildeten die *place cells* ungehindert weiterhin ihre *place fields* in der Umgebung aus (Brandon u. a., 2013).
2. Die *place cells* entstehen in der neuronalen Entwicklung zu einem früheren Zeitpunkt als die *grid cells*, so dass erstere nicht alleine von letzteren innerviert sein können (Wills u. a., 2013).
3. Es konnte anhand der Verknüpfungen von *boarder cells* bereits eine bidirektionale Verknüpfung zwischen dem MEC und Hippocampus nachgewiesen werden (Solstad u. a., 2008; Moser u. a., 2014).

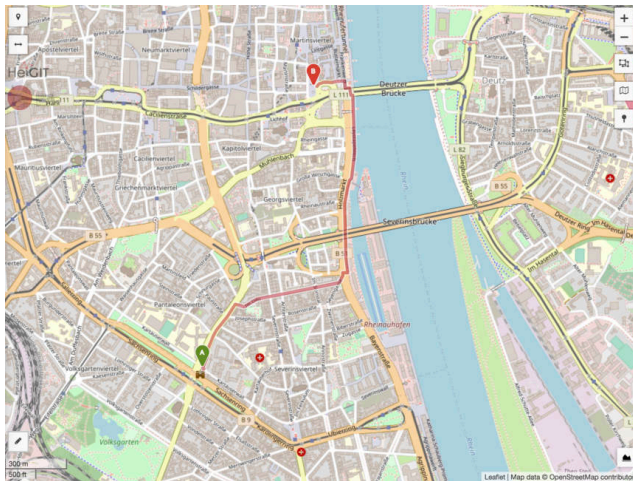
Mhatre u. a. (2012) schlugen deshalb ein komplexeres Zusammenspiel zwischen den Zellen vor. In ihrem Modell postulierten sie das Vorhandensein von Streifenzellen (*stripe cells*), mit deren Aktivitätsmuster, nämlich parallele Streifen, sie das hexagonale Muster der *grid cells* erklärten. Danach geben *stripe cells* nicht nur an die *grid cells* ihre Signale weiter, sondern auch direkt an *place cells*, von denen sie dann wiederum Feedback erhalten. Krupic u.a. (2012) fanden tatsächlich Zellen mit streifenförmigen Entladungsmustern im MEC, die allerdings gelegentlich auch in einem gitterförmigen Muster feuerten. Es könnte sich um einen Subtyp der Gitterzellen handeln. Das Modell von Brandon u.a. (2013) basiert ebenfalls auf parallelen Inputs und Feedbacks der einzelnen Zelltypen. Dabei sind die *boarder cells*, *head direction cells* und *grid cells* aus dem MEC wechselseitig mit den *place cells* im Hippocampus verbunden (siehe Abbildung 1.3b).

1.1.3.2 Räumliche Orientierung beim Menschen - Strategien und relevante Hirnareale

Bei der räumlichen Orientierung des Menschen gibt es bis dato keine einheitlich anerkannte Klassifikation. Dennoch unterscheidet man im Wesentlichen die folgenden beiden unterschiedlichen Navigationsstrategien (siehe Abbildung 1.4):

- Eine sogenannte egozentrische Navigationsweise, bei der man unmittelbar abhängig von der eigenen Position im Raum als absoluten Bezugspunkt navigiert, also somit eine Navigationsweise wie mit einem Kompass (Zhang u. a., 2014).
- Eine sogenannte allozentrische Navigationsweise, bei der man unabhängig von der eigenen Position im Raum navigieren kann und die relativen Entfernungen sowie Richtungen verschiedener Bezugspunkte korrekt einschätzen kann, also wie mit einer inneren kognitiven Umgebungskarte (Burgess, 2008; Epstein u. Vass, 2014).

a) allozentrische Navigation



b) egozentrische Navigation

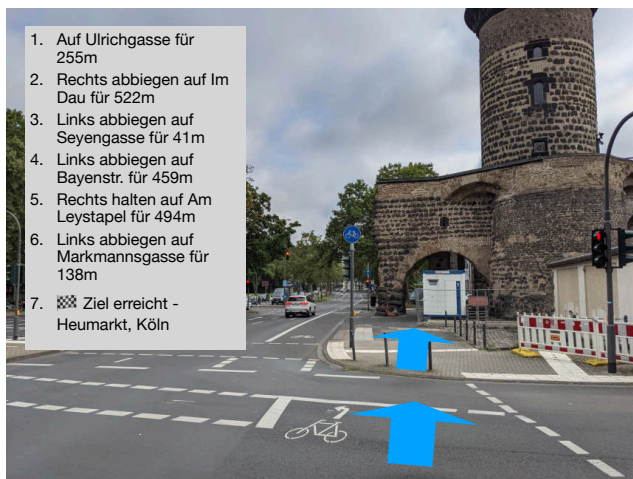


Abbildung 1.4: Darstellung der beiden grundlegend unterschiedlichen Navigationsstrategien: a) allozentrische Navigation: Wegführung anhand einer Karte von der Ulrepforte zum Heumarkt in Köln; b) egozentrische Navigation: die eigene Position ist im Mittelpunkt, so dass die Wegführung anhand einer Wegbeschreibung erfolgt. (Screenshot der Route und Wegbeschreibung von <https://maps.openrouteservice.org/> am 22.08.2021)

Als weitere Strategien werden zudem die *path integration* sowie die sogenannte *stimulus-response* Strategie mit aufgeführt, die ebenfalls Formen des Routenlernen darstellen. Bei Navigationsaufgaben im Alltag werden die verschiedenen Navigationsstrategien im ständigen Wechsel sowie auch teilweise überlappend verwendet (Hartley u. a., 2003; Harris u. Wolbers, 2012).

Läsionsstudien einerseits sowie funktionelle Bildgebung während kontrollierter Navigationsexperimente in virtueller Realität (VR) andererseits erbrachten wichtige Erkenntnisse zu den verschiedenen Navigationsstrategien und den relevanten Hirnarealen bzw. neuronalen Netzwerken:

1. Der posteriore parietale Kortex ist für die Abschätzung von Entfernungen und Richtungen relevant (Berthoz, 1997; Burgess, 2008; Schindler u. Bartels, 2013).
2. Der Parahippocampus sowie die sogenannte *parahippocampal place area*, die neuroanatomisch dem unmittelbar an den Parahippocampus angrenzenden Gyrus lingualis entspricht, sind wichtig für die visuelle Wahrnehmung von Szenen und Umgebungen sowie den darin enthaltenen einzelnen visuellen Landmarken (Maguire u. a., 1997; Janzen u. Van Turenhout, 2004; Epstein, 2008; Janzen u. Jansen, 2010; Epstein u. Vass, 2014).
3. Die sogenannte *occipital place area* im sekundären visuellen Kortex ist für die Erfassung der geometrischen Verhältnisse eines Umgebungsausschnittes notwendig (Dilks u. a., 2011, 2013; Kamps u. a., 2016).
4. Der retrospleniale Kortex ist essentiell für die Verwendung visueller Landmarken innerhalb einer Umgebung und damit für die Transformation einer egozentrischen in eine allozentrische Navigationsstrategie (Maguire, 2001b; Iaria u. a., 2007; Byrne u. a., 2007; Epstein u. Vass, 2014).
5. Der Hippocampus selbst ist für die Erstellung einer inneren kognitiven Karte der Umgebung essentiell und bildet somit die Grundlage einer allozentrischen, flexiblen Navigationsweise (Morris u. a., 1982; Moser u. a., 1993; Astur u. a., 2002; Goodrich-Hunsaker u. a., 2009; Winocur u. a., 2010; Guderian u. a., 2015). Zudem zeigte sich analog zur Gedächtniskonsolidierung, dass die hippocampale Aktivierung bei räumlichen Navigationsaufgaben ebenfalls deutlich zeitabhängig ist. Das bedeutet, dass mit zunehmender Vertrautheit einer Umgebung die hippocampale Aktivierung sukzessive abnimmt (Niki u. Luo, 2002; Rosenbaum u. a., 2004; Wolbers u. Büchel, 2005; Iaria u. a., 2007; Hirshhorn u. a., 2011; Boccia u. a., 2014). Es stellt sich die Frage, woran dies liegt. Rosenbaum u. a. (2000) stellten die Hypothese auf, dass ähnlich wie beim episodischen Gedächtnis mit zunehmender Vertrautheit einer Umgebung diese ins semantische Wissen an einen extrahippocampalen Speicher zum zukünftigen Abruf überführt werde. Sie betrachteten die räumliche Navigation und das räumliche Gedächtnis als eine spezielle Subentität des episodischen Gedächtnisses. Demgegenüber steht die Vermutung, dass die im Zeitverlauf einer realen Navigationsaufgabe abnehmende hippocampale Aktivierung nicht unmittelbar mit Gedächtniskonsolidierungsprozessen zusammenhänge, sondern stattdessen einfach das unmittelbare Korrelat einer veränderten Navigationsweise darstelle, nämlich des Übergangs einer allozentrisch ausgerichteten und somit vorwiegend „hippocampalen“ Navigationsstrategie bei ganz neuartigen Umgebungen in eine nicht-allozentrische, sondern *stimulus-response* basierte Routinestrategie in schon besser bekannten Umgebungen (Hartley u. a., 2003; Spiers u. Maguire, 2006). Die Zielgenauigkeit räumlicher Navigation in neuartigen bzw. neu erlernten Umgebungen scheint direkt mit der Aktivierung und Größe des

Hippocampus, vorwiegend der posterioren Anteile des Hippocampus zu korrelieren (Maguire u. a., 2000; Hartley u. a., 2003; Iaria u. a., 2007; Schinazi u. a., 2013).

6. Die Basalganglien sind unersetzbar bei der routinemäßigen Anwendung der *stimulus-response* Strategie, welche beim täglichen und gut bekannten Weg zur Arbeit Anwendung findet (Packard u. Knowlton, 2002; Hartley u. a., 2003; Bohbot u. a., 2007; Burgess, 2008). Ein Beispiel ist das Folgen einer Route mit der Aufforderung „An der Kirche links abbiegen!“, wobei die Kirche der Reiz und das Abbiegen nach links die Reaktion sind. Diese Strategie ist ziemlich starr und unflexibel: Sie lässt dem Navigierenden keine Wahl, denn er muss dem Weg entlang der Landmarken in der korrekten Reihenfolge folgen. Ein Verlassen der Route kann nicht kompensiert werden.
7. Schließlich spielen auch (prä)frontale Kortexareale eine sehr wichtige Rolle zur übergeordneten Planung und Entscheidungsfindung während der Navigation im Raum (Bohbot u. a., 2007).

Zusammenfassend gelingt unsere reale Navigation im Alltag durch das komplexe und komplementäre sowie zeitlich und situativ fein abgestimmte Zusammenspiel verschiedener Navigationsweisen durch die Rekrutierung der hierfür relevanten zerebralen Netzwerke.

1.1.4 Gedächtnis und räumliche Orientierungsleistung - Synopsis

Wie eben ausführlich gezeigt worden ist, ist der Hippocampus die Struktur im menschlichen Gehirn, die sowohl zur Entstehung längerfristiger Gedächtnisinhalte als auch bei der Orientierung im Raum essentiell ist. Daher wäre es naheliegend, wenn sich diese beiden für den Menschen in seinem Alltag sehr wichtigen kognitiven Kernfunktionen und maßgeblich hippocampalen Leistungen durch eine gemeinsame neurobiologische Basis erklären ließen. Hierzu gibt es einige interessante konzeptionelle Vorschläge:

John O’Keefe und Lynn Nadel (1978) beispielsweise sehen in der kognitiven Karte des Hippocampus nicht nur die Basis zur räumlichen Orientierung bei Säugetieren, sondern darüberhinaus eine übergeordnete tiefere Organisationsstruktur für Lern- und Gedächtnisinhalte beim Menschen allgemein. Demnach sind das semantische und episodische Gedächtnis ebenfalls zu räumlich-kontextuellen Gedächtnisinhalten in einer Karte organisiert, so dass neue Informationen stets direkt in Bezug zu alten, schon fixierten Gedächtniseinträgen gesetzt werden. Dadurch sind Lernprozesse nicht mehr streng chronologisch aufgebaut, sondern assoziativ und flexibler.

Ähnlicher Auffassung sind auch Buzsáki und Moser (2013), die die Theorie der kognitiven inneren Karte im Hippocampus weiter entwickelten. Nach ihrer Theorie stelle das semantische Gedächtnis - quasi äquivalent zur allozentrischen Navigation im Raum - eine allgemeingültige und von der eigenen, das heißt „egozentrischen“, Betrachtungsweise und Bewertung unabhängige Gedächtnisform dar, während das episodische Gedächtnis unmittelbar aus den eigenen Eindrücken entstehe und somit der egozentrischen Navigationsweise ähnlich sei. Milivojevic und Doeller (2013) gingen sogar noch einen Schritt weiter und vermuten, dass die zellulären Korrelate im Hippocampus bei der Gedächtnisbildung und räumlichen Navigation prinzipiell die gleichen seien und dass sowohl die Zeitgitterachse, die räumliche Auflösung als auch der temporale Gradient für Gedächtnisinhalte entlang der Längsachse des Hippocampus abgebildet würden.

Eichenbaum u.a. (1999) ließen in ihrer Theorie den Hippocampus einen Gedächtnisraum (*memory space*) erschaffen, indem Episoden als Kette aus Ereignissen gespeichert sind, die sich an

Knotenpunkten überschneiden und verbinden. Dafür zuständig ist eine von ihnen eingeforderte sogenannte Knotenzelle, die spezielle Merkmale des Ereignisses kodiert. Beim räumlichen Gedächtnis wiederum, welches ein Netzwerk mit Ketten aus Orten darstellt, sind diese Knotenzellen demnach rein Orts-spezifische Zellen, also *place cells*. Im Gedächtnisraum seien allerdings auch nichträumliche Inhalte wie zeitliche Aspekte und anderes gespeichert und miteinander verknüpft (Eichenbaum u. Cohen, 2014; Schiller u. a., 2015).

Für andere Autoren werden im Hippocampus nicht primär Gedächtnisinhalte (räumlich und nicht-räumlich) kodiert oder lediglich eine innere kognitive Karte erzeugt. Sie stellten die Hypothese auf, dass der Hippocampus weitaus grundlegendere kognitive Prozesse maßgeblich präge, die für die Gedächtnisbildung und räumliche Navigation, das heißt Erstellung einer inneren Raumkarte, die Basis bildeten. Inspiriert von Daten, dass der Hippocampus bei der Imagination zukünftiger Ereignisse wesentlich beteiligt ist, stellen Buckner und Carroll (2007) die Hypothese auf, dass die Hauptaufgabe dieser Hirnregion die Selbst-Projektion von der Gegenwart in andere Umstände (räumlich, zeitlich und perspektivisch) sei. So spiele der Hippocampus sowohl bei der Prospektion und Antizipation bevorstehender Ereignisse und Situationen, bei der Bildung des episodischen und räumlichen Gedächtnisses sowie bei der Empathie und Introspektion für andere Personen (*Theory of Mind*) eine maßgebliche Rolle (Schacter u. a., 2007).

Die Theorie der Arbeitsgruppe um Maguire geht noch einen Schritt weiter. Da Patienten mit Hippocampusläsionen auch deutlich messbare Schwierigkeiten bei der Vorstellung imaginärer Szenen haben, entwarf sie die sogenannte Szenen-Konstruktions-Theorie (*scene constructing theory*) (Hassabis u. a., 2007; Maguire u. Mullally, 2013). Für die mentale Erzeugung komplexer Szenen sei demnach der Hippocampus ebenso essentiell wie für die Bildung des episodischen Gedächtnisses, das Erstellen einer räumlichen Umgebungskarte, die Imagination zukünftiger Ereignisse und Situationen sowie für die *Theory of Mind* (Hassabis u. a., 2007; Hassabis u. Maguire, 2009; Maguire u. Mullally, 2013; Clark u. Maguire, 2016).

Letztlich ist bis dato nicht abschließend geklärt, ob die Gedächtniskonsolidierung, die räumliche Navigation bzw. Bildung eines räumlichen Gedächtnisses und die anderen aufgezählten „hippocampalen“ Funktionen (Imagination, *Theory of Mind* etc.) auf gemeinsame neuronal-synaptische Korrelate und Netzwerkmechanismen innerhalb des Hippocampus zurückzuführen sind oder es sich tatsächlich um grundlegend unterschiedliche Teilfunktionen mit speziellen neuronalen Netzwerken und Zelltypen handelt. In jedem Falle gut vorstellbar wäre eine Überlappung des episodischen Gedächtnisses mit dem räumlichen, da schließlich bei beiden der Abruf visueller Szenen im Zentrum steht mit dem Unterschied, dass beim episodischen Gedächtnis zusätzlich die korrekte Einordnung in eine Zeitgitterachse und beim räumlichen Gedächtnis in einen dreidimensionalen Raum notwendig sind.

1.2 Transiente globale Amnesie (TGA)

Bei der transienten globalen Amnesie (TGA) handelt es sich um eine vorübergehende Neuge-dächtnisstörung, die wegen ihres akuten Beginns, der fehlenden begleitenden fokal neurologischen Defizite und der repetitiven W-Fragen der betroffenen Patienten („Wo bin ich?“, „Was ist passiert?“) für Angehörige und medizinisches Personal gleichermaßen sehr eindrücklich ist. Erstmals beschrieben wurde das Krankheitsbild Ende der 1950er Jahre von Bender (1960) sowie von Guyotat und Coujon (1956), als eigenständige Entität aber wurde es erst einige Jahre später von Fisher und Adams (1964) eingeführt. Seitdem wurde zur möglichen zugrunde liegenden Ätiologie und den

potentiellen Pathomechanismen ausgedehnt geforscht und diskutiert, ohne dass man bis dato ein allgemein gültiges Konzept hierfür gefunden hat. Weitestgehende Einigkeit besteht jedoch darüber, dass die passagere Amnesie auf eine Funktionsstörung im Bereich des Hippocampus zurückgeführt werden kann. Wegen des isolierten und vorübergehenden Ausfalls nur des Neugeächtnisses bei in der Regel klinisch vollständiger Zurückbildung dieses Defizits ist die TGA nicht nur klinisch neurologisch besonders interessant, sondern auch ein gut geeignetes „Läsionsmodell“ zur Erforschung des Hippocampus und der Gedächtnisformation beim Menschen.

1.2.1 Epidemiologie, Auslöser und klinische Symptomatik

Die Daten zur Inzidenz variieren sehr stark und werden in der Literatur mit 5,2 bis 10,4 pro 100.000 Einwohner angegeben (Miller u. a., 1987; Lauria u. a., 1997; Koski u. Marttila, 1990; Berli u. a., 2009; Kremen, 2017). Die Altersverteilung gipfelt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Quinette u. a., 2006a; Ahn u. a., 2011; Bartsch, 2013). Sehr selten werden Fälle berichtet, bei denen Patienten jünger als 40 oder älter als 80 Jahre sind (Bartsch u. Deuschl, 2010). In diesen Altersbereichen müssen umso mehr die wichtigsten Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden.

Das präsentierende Hauptsymptom der TGA ist der plötzliche Ausfall bestimmter Gedächtnisbereiche, vor allem des intermediären Neugeächtnisses. Die betroffenen Patienten leiden stets unter einer anterograden Amnesie, die unmittelbar zu den typischerweise beobachteten repetitiven Fragen über die aktuelle Situation, aktuelle Ereignisse sowie Ort und Zeit führt. Die Patienten können nämlich neue Gedächtnisinhalte maximal ein bis drei Minuten im Arbeitsgedächtnis behalten, jedoch nicht ins Intermediärgedächtnis überführen (Mazzucchi u. a., 1980; Hodges u. Ward, 1989; Hodges u. Warlow, 1990; Quinette u. a., 2006b). Nach dem Ende der TGA-Episode beklagen die Patienten üblicherweise eine Erinnerungslücke für die Dauer der Episode (Bartsch, 2013).

Zusätzlich zur anterograden tritt in den meisten Fällen auch eine retrograde Amnesie auf, die aber in ihrer Ausprägung sehr uneinheitlich ist (Jäger u. a., 2009a). Manche Patienten können sich lediglich an die Stunden unmittelbar vor dem Eintreten der TGA nicht mehr erinnern, manchen fehlen bis zu zwei Jahrzehnte an Erinnerungen während der akuten Phase (Hodges u. Ward, 1989; Kritchevsky u. a., 1997; Kremen, 2017). Diese zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnisse über die Zeitspanne der retrograden Amnesie sind mitunter auf die uneinheitlich verwendeten neuropsychologischen Testverfahren zurückzuführen. Dabei besonders relevant erscheint eine Differenzierung semantischer, also die Gedächtnisfunktion für Namen, Daten und Fakten, von autobiographisch-episodischen Gedächtnisinhalten. Denn besonders letztgenannte scheinen bei der TGA betroffen zu sein, während semantische Gedächtnisfunktionen oft noch vergleichsweise gut erhalten sind. (Tulving, 1986; Hodges u. Ward, 1989; Evans u. a., 1993; Guillery u. a., 2000; Jäger u. a., 2009a; Bartsch u. a., 2011). Die Patienten sind während der Attacke zu Zeit, gegebenenfalls Ort und Situation nicht orientiert, können aber noch alle Fragen zur Person korrekt beantworten (Bartsch, 2013).

Das prozedurale Gedächtnis, in dem motorische und praktisch-mechanische Abläufe gespeichert sind, das perzeptuelle Gedächtnis, sowie das Priming sind als nicht-hippocampale Gedächtnisdomänen bei der TGA komplett ausgespart (Mazzucchi u. a., 1980; Hodges u. Warlow, 1990; Frederiks, 1993; Jäger u. a., 2009a; Döhring u. a., 2016). Daher ist die Bezeichnung „globale Amnesie“ streng genommen neurologisch nicht korrekt (Markowitsch, 1999). Uneinheitlich ist die Befundlage, ob auch exekutive Funktionen während einer TGA mit beeinträchtigt sind (Jäger u. a., 2009a; Hainselin u. a., 2011). Sehr spärlich ist die Datenlage darüber, ob auch visuokonstruktive Fähigkeiten

und vor allem die räumliche Navigation und Orientierung bei einer TGA Defizite aufweisen, wobei vor allem die räumlichen Navigationsleistungen angesichts der hippocampalen Funktionsstörung bei einer TGA von wissenschaftlichem Interesse sind (Bartsch u. a., 2010a; Döhring u. a., 2014).

Neben dem amnestischen Syndrom als Kernsymptomatik einer TGA, können die Patienten zusätzlich unter Kopfschmerz (10 – 40 %), Übelkeit und Erbrechen (6 – 21 %), Schwindel/Benommenheit (2 – 25 %), Hitzewallungen/ Kälteempfinden (16 %) und Todesangst/ Panik (3 – 14 %) leiden (Hodges u. Warlow, 1990; Quinette u. a., 2006a; Noël u. a., 2008). Die Zeitdauer der TGA-Episode ist wegen des schleichenden Endes meist nicht genau zu bestimmen, wird aber häufig mit einer bis zu acht Stunden angegeben (Quinette u. a., 2006a). Eine Dauer von unter einer Stunde spricht klar gegen eine TGA und legt stattdessen den Verdacht auf eine sogenannte epileptische Amnesie nahe (Hodges u. Warlow, 1990).

Nach Ende der akuten TGA-Episode klagen die Patienten – neben Erschöpfung oder Irritation – gewöhnlich über keine weiteren Symptome (Noël u. a., 2011; Bartsch, 2013). Diese subjektive Beschwerdefreiheit steht aber in deutlichem Kontrast zu den neuropsychologischen Befunden in der unmittelbaren Postakutphase. Im postakuten Stadium (ein bis sechs Tage nach Erholung) bestehen noch schwache kognitive Defizite sowohl im verbalen als auch im nonverbalen Neugedächtnis (Hodges u. Ward, 1989; Kessler u. a., 2001; Jäger u. a., 2009b; Chung u. a., 2009). Über den weiteren Verlauf der Erholung finden sich sehr widersprüchliche Angaben in der Literatur. In einigen Studien normalisierten sich die Gedächtnisleistungen bereits innerhalb der ersten Wochen komplett (Regard u. Landis, 1984; Hodges u. Ward, 1989; Evans u. a., 1993; Kritchevsky u. a., 1997; Bartsch u. a., 2006; Uttner u. a., 2007). In anderen Studien jedoch fanden sich nach bis zu sechs Monaten (Mazzucchi u. a., 1980; Hodges u. Oxbury, 1990) beziehungsweise nach mehr als einem Jahr (Guillery-Girard u. a., 2006) noch neuropsychologische Defizite. Allerdings waren in der Patientengruppe von Mazzucchi u. a. (1980) zwei von 16 Personen in der ersten Woche nach dem Akutereignis und fünf weitere im ersten Monat und deshalb eventuell noch in der Erholungsphase. Guillery-Girard u. a. (2004) stellten in ihrer Arbeit heraus, dass der Erholungsprozess interindividuell in Bezug auf die Dauer und die unterschiedlichen Gedächtniskomponenten (anterograd und retrograd) sehr verschieden sein kann. Nach den Erkenntnissen von Noël u. a. (2011) hing die Erholung unter anderem vom affektiven Zustand der Patienten ab. Jäger u. a. (2009a) versuchten in ihrer Metaanalyse die aufgrund der unterschiedlichen Messzeitpunkte und Messverfahren schwer vergleichbaren Ergebnisse all dieser Studien, durch die Bildung verschiedener Subgruppen besser vergleichbar zu machen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass in den ersten fünf Tagen nach dem Gedächtnisausfall noch leichte Defizite bestanden, die allerdings im direkten Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant waren. Vom fünften bis zum 30. Tag nach der TGA war dann gar kein Unterschied in den Gedächtnisleistungen mehr feststellbar.

Bei 2,9 % bis 12 % der Patienten kommt es zu einer erneuten zweiten Attacke, wobei die jährliche Wiederholungsrate ca. 2,5 % bis 6,3 % beträgt (Hodges u. Warlow, 1990; Quinette u. a., 2006a; Pai u. Yang, 1999; Chen u. a., 1999; Berli u. a., 2009; Kremen, 2017). Häufig haben wiederkehrende Attacken den gleichen Auslöser (Frederiks, 1993). Galassi u. a. (1993) fanden bei Patienten mit mehreren Attacken stärkere Gedächtnisdefizite verglichen mit den TGA-Patienten mit nur einer Episode.

In 50 % bis 70 % der Fälle tritt die Attacke in den Morgenstunden auf (Caplan, 1990; Pantoni u. a., 2005; Quinette u. a., 2006a). Es werden in der Literatur mehrere auslösende Faktoren beschrieben. Unterschieden wird meist zwischen physischen (körperliche Anstrengung, Schmerz, Geschlechtsverkehr, abrupter Temperaturwechsel wie zum Beispiel beim Sprung ins Wasser) und

emotionalen Triggersituationen (Tod oder Krankheit eines engen Verwandten, beruflicher Stress). Es scheint, dass letztgenannte Trigger eher bei Frauen und erstgenannte eher bei Männern eine TGA hervorrufen (Quinette u. a., 2006a; Döhring u. a., 2014). Insgesamt gehen Auslöser jeglicher Art bei 27 % bis 89 % der Patienten einer TGA-Attacke voraus (Miller u. a., 1987; Pai u. Yang, 1999; Quinette u. a., 2006a; Berli u. a., 2009; Döhring u. a., 2014; Kremen, 2017). Die besonders hohe Quote von 89 %, die Quinette u.a. in ihrer Patientengruppe beschrieben, erklärten sie mit ihrer „systematischen Suche für enge auslösende Ereignisse und den Einschluss anderer Faktoren, wie Angst und völligen Erschöpfung, die in der Literatur nicht beschrieben wurden“ (Quinette u. a., 2006a, S.1646). Diese weit gefasste Definition möglicher Auslöser sowie das gezielte Suchen nach solchen könnten zu einem Bias mit Überrepräsentation derartiger Trigger geführt haben. In ihrem gleichzeitig stattfindenden Review der Literatur kamen sie auf eine Quote von Auslösern einer TGA von lediglich 52 %.

1.2.2 Diagnostik, Therapie und Prognose

Erstmals und primär aus wissenschaftlichen Zwecken definierte Caplan (1990) diagnostische Kriterien für eine TGA, die noch im selben Jahr von Hodges und Warlow (1990) validiert und ergänzt wurden. In den aktuell gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sind die Diagnosekriterien einer TGA folgendermaßen festgelegt:

- „akut beginnende und ausgeprägte Neugedächtnisstörung
- Dauer mindestens eine Stunde, Rückbildung innerhalb von 24 Stunden
- Keine fokale-neurologische Symptome und zusätzlichen kognitiven Defizite
- Fehlen einer Bewusstseinsstörung oder Desorientierung zur Person
- kein vorangehendes Trauma oder Epilepsie“ (Sander, 2017, S.9)

Die Diagnose wird klinisch und nach dem Ausschluss anderer möglicher Ursachen für die Neugedächtnisstörung gestellt. Hierzu sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: die Bestimmung der Elektrolyte, des Blutzuckers sowie gegebenenfalls ein toxikologisches Screening bei Risikopersonen (Kremen, 2017), eine zerebrale Bildgebung (bestenfalls eine MRT-Untersuchung) zum Ausschluss einer strukturellen Läsion im mesialen Temporallappen (Ischämie, Blutung, Ödem, Raumforderung), ein EEG zum Ausschluss einer epileptischen Amnesie (epilepsietypische Potentiale) sowie ggf. auch eine Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Arterien (Sander, 2017).

Häufig wird in der Akutsituation zum Ausschluss einer Ischämie oder einer Blutung eine Computertomographie durchgeführt. In dieser finden sich keine Auffälligkeiten, die eine globale Amnesie erklären könnten (Fujii u. a., 1989; Hodges u. Warlow, 1990; Frederiks, 1993; Pai u. Yang, 1999; Quinette u. a., 2015; Kremen, 2017). Mittels MRT jedoch lassen sich bei einer Vielzahl der TGA-Patienten charakteristische, punktförmige Diffusionsstörungen (DWI-Läsionen) in der CA1-Region im lateralen Hippocampus nachweisen (Strupp u. a., 1998; Ay u. a., 1998; Matsui u. a., 2002; Bartsch u. a., 2007; Toledo u. a., 2008; Weon u. a., 2008; Jäger u. a., 2009b; Ryoo u. a., 2011; Choi u. a., 2012; Scheel u. a., 2012; Griebel u. a., 2015; Döhring u. a., 2016). Diese sind meist unilateral (80 %), aber auch bilateral (20 %) im Hippocampus der betroffenen Patienten zu finden und es können mehrere solcher hippocampalen DWI-Läsionen bei einzelnen TGA-Patienten nachgewiesen werden (Sedlaczek u. a., 2004; Bartsch u. a., 2006; Flynn u. a., 2014). Mit sehr hoher Sensitivität (bis zu fast 100

%) lassen sich diese für eine TGA typischen, im Durchschnitt drei Millimeter großen hippocampalen DWI-Läsionen nach optimierter MRT-Bildgebung nachweisen (Bartsch u. Deuschl, 2010). Diese umfasst:

- ein Zeitfenster 24 –72 Stunden nach der TGA-Episode
- 3-Tesla-Magnetfeld
- Durchführung von DWI-/ADC-/T2-Sequenzen
- axiale und koronare Schichten mit einer ausreichend feinen Schichtdicke von 3mm
- hoher B-Wert ($b = 2000 - 3000 \text{ s/mm}^2$) bei den DWI-Sequenzen (Bartsch u. a., 2007; Weon u. a., 2008; Choi u. a., 2012; Bartsch u. Deuschl, 2010; Ryoo u. a., 2011; Scheel u. a., 2012; Kim u. a., 2014)

Diese DWI-Läsionen treten nur passager auf. Sie sind nach spätestens zehn Tagen nicht mehr nachweisbar und sie hinterlassen auch keine strukturellen Auffälligkeiten, sprich keine Gliosezone (Bartsch u. a., 2006, 2007; Toledo u. a., 2008; Alberici u. a., 2008). Darüberhinaus scheinen kleine Kavitäten im Hippocampus bei TGA-Patienten häufiger vorzukommen. Dabei handelt es sich jedoch um bloße Assoziationen, da diesen hippocampalen Kavitäten keine pathologische Bedeutung zugeschrieben werden kann (Nakada u. a., 2005; Uttner u. a., 2011).

Es gibt keine kausalen Therapieansätze einer TGA. Die symptomorientierte Therapie umfasst vor allem eine Überwachung des Patienten während der Akutphase bis zur Rückbildung der anterograden Amnesie und dem Wiedererlangen der Funktion zur Neugedächtnisbildung (Sander, 2017). Die Prognose ist wegen der kompletten Rückbildung der Amnesie bei allen Patienten und in der Regel keinen verbleibenden Residuen von Alltagsrelevanz sehr gut (Shuping u. a., 1980).

1.2.3 Konzepte zur Pathophysiologie und Ätiologie

Wie eingangs erwähnt, besteht seit der Erstbeschreibung durch Bender (1960) Uneinigkeit über die Ätiologie und den zugrunde liegenden Pathomechanismus einer TGA. Viele Wissenschaftler haben verschiedene Hypothesen aufgestellt und Indizien gefunden, die entweder für die eine oder die andere Ursache sprechen. Allerdings konnte keine der Hypothesen letztlich zweifelsfrei den Pathomechanismus einer TGA erklären. Im Folgenden werden die am häufigsten vorgeschlagenen Ätiologien und pathophysiologischen Vorgänge erläutert.

Arterielle Ischämie

Wegen des akuten Beginns, der kurzen Dauer der Symptomatik und des höheren Alters der Betroffenen sehen einige Autoren die TGA als einen besonderen Typ einer transienten ischämischen Attacke (TIA) an (Shuping u. a., 1980; Jensen u. Olivarius, 1981; Logan u. Sherman, 1983). Diese Annahme wird auf den ersten Blick unterstützt durch die mittels MRT nachgewiesenen DWI-Läsionen. Jedoch lassen sich diese beiden vermeintlichen Argumente (hohes Lebensalter mit erhöhtem Risiko für arterielle Ischämien und „Ischämie-typische“ DWI-Läsionen) bei genauerer Betrachtung recht schnell entkräften. Einerseits wäre es dann sehr untypisch, dass eine TGA in besonders hohem Lebensalter von über 80 Jahren kaum mehr auftritt, während bei arteriellen zerebralen Ischämien die Inzidenz und Prävalenz vor allem in dieser Altersgruppe am höchsten ist (Truelsen u. a., 2006). Zum anderen ist eine DWI-Läsion nicht mit einer arteriellen Ischämie

gleichzusetzen, sondern ist lediglich das Korrelat eines zytotoxischen Ödems, wie es neben arteriell-ischämischen Ereignissen auch bei metabolischem Zellstress jedweder anderen Ursache (venöse Kongestion, Entzündung, Hyperexzitabilität bei epileptischen Anfällen, cortical spreading depression bei Migräne etc.) auftreten kann (Strupp u. a., 1998; Sedlacek u. a., 2004; Winbeck u. a., 2005; Ahn u. a., 2011). Bartsch u. a. (2008) konnten zwar mittels einer Magnetresonanz-Spektroskopie einen ischämie-typischen Anstieg des Laktats bei TGA-Patienten mit DWI-Läsion messen, was auf metabolischen Stress wie bei einer Ischämie hinweist. Gleichzeitig war der ebenfalls gemessene Quotient aus N-Acetylaspartatsäure und Kreatinin aber nicht vermindert, was klar gegen den Zelltod von Neuronen und Gliose und damit gegen eine arterielle Ischämie mit nachfolgender Gewebsnarkose spricht.

Venöse Abflussstörung

Lewis (1998) stellte als erster die Hypothese auf, dass nicht arterielle Ischämie, sondern venöse Kongestion ursächlich für eine TGA sein könnte. Er begründete dies mit den vielen auslösenden Ereignissen, die entweder durch Belastung der Arme den Rückfluss in die obere Hohlvene erhöhen oder durch ein Valsalva-Manöver den Druck im venösen System steigern. Einige im unmittelbaren Verlauf durchgeführte Studien untermauerten seine Vermutung, indem sie eine deutlich höhere Inzidenz von Venenklappeninsuffizienzen der inneren Jugularvenen bei TGA-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen feststellten (Sander u. a., 2000; Maalikjy Akkawi u. a., 2003; Nedelmann u. a., 2005; Schreiber u. a., 2005; Cejas u. a., 2009; Chung u. a., 2009; Baracchini u. a., 2012; Lochner u. a., 2013). Allerdings blieben alle diese Studien die für die Hypothese der venösen Kongestion notwendige Flussumkehr der den Hippocampus drainierenden inneren Hirnvenen, nämlich der V. basalis Rosenthal sowie der V. cerebri magna Galenii, schuldig. Zudem ist kritisch zu bedenken, dass eine solche venöse Insuffizienz in der Regel ein dauerhafter Zustand ist, ein Valsalva-Manöver häufiger durchgeführt wird und damit häufiger eine Flussumkehr auftreten sollten, eine TGA-Episode in der Regel jedoch nur einmalig im Leben auftritt (Lewis, 1998; Kremen, 2017).

Migräne und *spreading depression*

In unterschiedlichen Fall-Kontroll-Studien konnte eine Assoziation zwischen einer Migräne in der Vorgeschichte und dem Auftreten einer TGA festgestellt werden (Stracciari u. Rebutti, 1986; Hodges u. Warlow, 1990; Melo u. a., 1992; Zorzon u. a., 1995; Schmidtke u. Ehmsen, 1998; Quinette u. a., 2006a; Baracchini u. a., 2012). Ein mögliches zugrunde liegendes neurobiologisches Korrelat der Migräne und TGA könnte die sogenannte *spreading depression* (SD) sein (Quinette u. a., 2015; Hodges, 1998). Die SD ist eine durch den Neurotransmitter Glutamat vermittelte Erregungswelle, die sich mit ca. 3 - 5 mm/min langsam über den Kortex ausbreitet und durch eine unmittelbar anschließende postexzitatorische Hemmung gekennzeichnet ist (Bartsch, 2013). Eine derartige, auf den Hippocampus fokussierte oder begrenzte *spreading depression* könnte Korrelat einer TGA sein. Durch die übermäßige neuronale Erregung entstünde eine Zytotoxizität, die bildgebend in einer Diffusionsstörung mündet (Olesen u. Jørgensen, 1986; Strupp u. a., 1998; Bartsch u. Deuschl, 2010). Jedoch gibt es auch genügend Ungereimtheiten bezüglich dieser Hypothese; eine Migräneaura stellt sich zeitlich und klinisch anders dar, nur ca. 18 % bis 30 % aller TGA-Patienten litten unter einer zusätzlichen Migräne und noch deutlich weniger unter einer Migräne mit Aura und eine TGA tritt selten assoziiert mit Kopfschmerzen auf (Hodges u. Warlow, 1990; Melo u. a., 1992; Zorzon u. a., 1995; Schmidtke u. Ehmsen, 1998; Quinette u. a., 2006a; Bartsch u. Deuschl, 2010).

Epilepsie/ epileptische Genese

Bevor man ausreichend klinische Erfahrung zum Ablauf, den Kernsymptomen sowie den Zusatzbefunden (EEG, Duplexsonographie, MRT-Bildgebung) einer TGA gesammelt und daraus klare diagnostische Kriterien abgeleitet hatte, wurde mangels fehlender Trennschärfe zur transienten epileptischen Amnesie eine epileptische Genese als Ursache einer TGA ernsthaft diskutiert (Fisher u. Adams, 1964; Gilbert, 1978; Logan u. Sherman, 1983). Die transiente epileptische Amnesie ist ein Subtyp der Temporallappenepilepsie, die sich mit einer Dauer von weniger als einer Stunde und häufigem Wiederauftreten präsentiert. Damit stellt sie die wesentliche Differentialdiagnose zu einer TGA dar (Butler u. a., 2007).

Im EEG finden sich bei TGA-Patienten in der Regel keine oder nur unspezifische Veränderungen (Frederiks, 1993; Bartsch u. Deuschl, 2010), so dass eine Epilepsie als Ursache ausgeschlossen werden kann. Cole u.a. (1987) berichten sogar von einem Patienten, der eine TGA während einer laufenden EEG-Aufzeichnung erlitten hatte ohne dadurch entstandene EEG-Veränderungen.

TGA als Syndrom

Letztlich ist zu konstatieren, dass bis dato keine der oben aufgeführten Theorien eine TGA widerspruchsfrei und zweifelsfrei plausibel ursächlich erklären kann. Stattdessen hat sich mittlerweile etabliert, dass die TGA womöglich die Endstrecke und das Syndrom unterschiedlicher zu Grunde liegender Ursachen und pathophysiologischer Prozesse und kein einheitliches Krankheitsgeschehen darstellt. Passend hierzu fanden Quinette u.a. (2006a) mittels hierarchischer Cluster-Analyse drei unterschiedliche Gruppen von TGA-Patienten:

1. Weibliche Patienten mit einer Persönlichkeitsstörung und Neigung zur Ängstlichkeit sowie Hinweisen einer emotionalen Regulationsstörung und gestörten Stressverarbeitung.
2. Männliche Patienten ohne Vorerkrankungen oder Begleitsymptome und klassischen physischen Auslösern der TGA wie z.B: sportliche Belastung.
3. Vergleichsweise junge Patienten mit einem durchschnittlichen Alter beim Auftreten der TGA von 50-55 Jahren und einer positiven Migräneanamnese

1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die endgültige ätiologische und pathophysiologische Erklärung einer TGA bleibt zwar ungeklärt, aber in jedem Falle ist die Erkrankung als vorübergehende und begrenzte Funktionsstörung des Hippocampus gut geeignet, fundiertere Erkenntnisse zu den Kernfunktionen des Hippocampus beim Menschen zu gewinnen. Bartsch u.a. (2010b) konnten erstmals Defizite der räumlichen Orientierungsfähigkeit bei TGA-Patienten in der Akutphase anhand einer Desktop-basierten Variante des MORRIS WATER MAZE TASK (vMWM) nachweisen. Eine Untersuchung der räumlichen Navigation in realer Umgebung sowie im mehrmonatigen Verlauf wurde noch nicht durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit waren die folgenden Fragestellungen von besonderem Interesse für uns:

1. Führt eine TGA zu einer räumlichen Orientierungsstörung in realer Umgebung und sind dabei egozentrische Routen genauso stark betroffen wie allozentrische oder liegt diesbezüglich eine Dissoziation zu Ungunsten der allozentrischen Navigationsleistung vor?
2. Zeigen TGA-Patienten ein verändertes Navigationsverhalten, d.h. ist die visuelle Exploration und der zurückgelegte Weg ein anderer?

3. Lassen sich bei TGA-Patienten auch Veränderungen der Aktivierungsmuster im Navigations-spezifischen zerebralen Netzwerk nachweisen?
4. Sind etwaige Unterschiede der Navigationsleistung, des Navigationsverhaltens sowie der Hirn-aktivierungen nur in der (Sub)akutphase oder auch noch nach einigen Monaten nachweisbar?

2 Methoden

2.1 Studienkollektiv

2.1.1 TGA-Gruppe

Die TGA-Gruppe bestand aus insgesamt 18 Patienten, die sich von Dezember 2011 bis Juni 2015 zur differentialdiagnostischen Einordnung einer akut aufgetretenen Amnesie in der Neurologie des Klinikums Großhadern der Universität München vorstellten. Bei allen von ihnen wurde eine transiente globale Amnesie nach den Diagnosekriterien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie diagnostiziert (Sander, 2017). Alle Patienten erhielten zur Einordnung eine MRT-, eine EEG- und eine extra- und intrakranielle Ultraschalluntersuchung sowie eine neuropsychologische Testung inklusive der CERAD-Plus Testbatterie. Die durchschnittliche Dauer der amnestischen Episode lag bei 7,5 Stunden bei einer Spanne von einer bis 24 Stunden. In allen Untersuchungen fanden sich normale oder lediglich unspezifische Befunde passend zu den Diagnosekriterien.

Sieben Patienten wiesen mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor auf (38,9 %), zwei weitere klagten über Migräne in der Vorgeschichte (11,1 %), von denen einer von einer unbestätigten vorherigen TGA-Episode berichtete. Als auslösendes Ereignis gaben vier Patienten körperliche Anstrengung (Sport, Gartenarbeit oder ähnliches) an (22,2 %), bei drei Patienten geschah es nach dem Aufwachen aus dem Nacht- bzw. Mittagsschlaf (16,7 %), drei Patienten berichteten von außergewöhnlichen Stresssituationen (berufliche Belastung oder vor einem operativen Eingriff) (16,7 %), bei zwei Patienten trat die Episode während des Auto- oder Zugfahrens auf (11,1 %). Bei sieben Patienten ist der Auslöser unklar, weil er nicht angegeben wurde (38,9 %).

Von den Patienten waren elf männlich (61,1 %) und sieben weiblich (38,9 %). Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der TGA-Episode 64,7 Jahre (Standardabweichung: 8,3 Jahre), wobei der jüngste Teilnehmer 51 und die älteste 79 Jahre alt waren.

Die Patienten nahmen innerhalb der ersten drei Tage nach dem Akutereignis (Median: 54 Stunden) am Navigationsversuch teil. Die Zeitspanne betrug 48 bis 72 Stunden. In diesem postakuten Stadium sind das Arbeits- und Intermediärgedächtnis wiederhergestellt, so dass eine Untersuchung der Navigation ohne Überlagerung möglich ist. Von den 18 Patienten erschienen 13 zur Verlaufuntersuchung zwischen drei und sechs Monate nach dem Auftreten der TGA (Median: 161 Tage).

Acht der insgesamt 18 TGA-Patienten erhielten eine Positronenemissionstomographie (PET-) Untersuchung im postakuten Stadium, um mögliche Veränderungen in der Aktivierung der für die Navigation wichtigen Hirnareale darzustellen.

2.1.2 Kontrollgruppe

Bei der Kontrollgruppe handelte es sich um zwölf gesunde Personen, die auf eine Ausschreibung im Intranet der Kliniken der Universität München reagierten. Die Probanden erhielten eine ausführliche klinisch-neurologische, eine neuropsychologische Untersuchung sowie eine Magnetresonanztomographie (cMRT) und PET-Untersuchung des Gehirns. Ausschlusskriterien waren:

- eine strukturelle Läsion in der zerebralen Magnetresonanztomographie
- eine leichte kognitive Beeinträchtigung gemäß CERAD-Kriterien (d.h. in einer Subdomäne eine Abweichung $< -1,5$ vom Normalkollektiv)
- vestibuläre Funktionsstörungen festgestellt durch einen pathologischen Halmagyi-Kopfpulstest als Korrelat eines peripher vestibulären Defizites.

- Visusminderung $< 0,1$; festgestellt durch Sehschärfemessung
- Polyneuropathie; festgestellt durch Messung des Vibrationsempfindens ($< 5/8$) und des Lage sinns
- Hypo-/ oder Hyperthyreose
- Diabetes mellitus
- Psychiatrische Grunderkrankung oder Einnahme psychotroper Substanzen

Die Hälfte der Gruppe waren weiblich. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 63,7 Jahre (Standardabweichung: 5,2 Jahre). Die TGA- und Kontrollgruppe waren in Bezug auf Alter, Geschlecht und Bildungsjahre nicht signifikant verschieden (siehe Tabelle 3.1).

Alle Teilnehmer (TGA-Patienten und gesunde Kontrollen) haben sich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden erklärt und dies schriftlich festgehalten. Das Untersuchungsprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

2.2 Studiendesign und Untersuchungsmethoden

2.2.1 Studiendesign

Die räumliche Umgebung

Der Ablauf der Navigationsuntersuchung war standardisiert und bei jedem Teilnehmer (Patient oder gesunder Proband) und bei jedem Versuch (postakut oder im Verlauf) gleich. Er fand in den für die Teilnehmer vorher unbekannten Räumlichkeiten der Nuklearmedizin des Klinikums Großhadern statt, die aus zwei langen parallelen Gängen mit zwei Querverbindungen bestehen. Von einem dieser geht ein Gang zum Ausgangspunkt der Versuche ab (siehe Abbildung 2.1). Wegen der Parallelität der Gänge gibt es häufig mehrere Möglichkeiten von einem Punkt zu einem anderen zu gelangen. Die Umgebung eignet sich daher sehr gut zur Überprüfung der Navigation.

Außerdem gibt es in den Gängen keine Fenster und die vier Glastüren an den Ausgängen sind nicht durchsichtig, so dass die Probanden keine äußeren Orientierungshilfen benutzen konnten. Als Landmarke konnten jedoch eine von 63 gleichartigen Bürotüren oder ein zugehöriges Türschild dienen. Darüberhinaus hingen in den Räumen 61 Warn-, Fluchtwegs- oder Hinweisschilder, sowie Feuerlöscher und 25 Bilder oder wissenschaftliche Poster. Auch 29 Möbelstücke oder ähnliche Gegenstände konnten als Orientierungshilfen genutzt werden.

In dieser den Versuchspersonen unbekannten Umgebung wurden fünf Symbolbilder einfacher Gegenstände (Ball, Pilz, Blume, Zug, Haus) aufgehängt (siehe Abbildung 2.2). Die Bilder wurden so angebracht, dass sie von Weitem nicht sichtbar waren.

Vorbereitung und Kalibrierung der EYESEECAM

Die Probanden trugen eine Blick-gesteuerte Kopfkamera (EYESEECAM) zur Aufzeichnung der Augenbewegungen und einen mit der Kamera verbundenen Laptop in einer Umhängetasche (siehe Abbildung 2.3). Die Augenkameras wurden auf die Augen des Teilnehmers eingestellt, so dass die Pupillen in der Mitte des Bildes erschienen. Zur Verringerung von Fehlern konnte der für die Berechnung verwendete Bildausschnitt, die sogenannte *Region of Interest* (ROI), zugeschnitten werden. Die folgende Kalibrierung war bei jedem Probanden notwendig, um die Parameter der Eye-Tracking-Software an die veränderte Anatomie anzupassen. Dafür wurde der Laser eingeschaltet, der einen hellen zentralen Punkt und 24 weitere Punkte mit einem jeweiligen horizontalen und

(*cognitive map*) notwendig (siehe Abbildung 3.5-I).

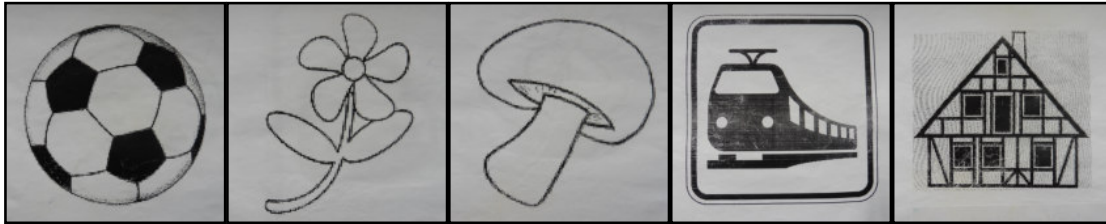


Abbildung 2.2: Die fünf verschiedenen Zielpunkte: Ball, Blume, Pilz, Zug, Haus

Nach Ablauf der maximalen Versuchsdauer von zehn Minuten, wenn nicht vorher das letzte Ziel, der Ball, gefunden wurde, führte der Versuchsleiter den Teilnehmer zurück zum Ausgangspunkt. Dort fand eine erneute Kalibrierungskontrolle statt, die ebenfalls aufgezeichnet wurde. Danach wurde die Aufzeichnung gestoppt und der Versuch war beendet. Die Erfolgsrate entsprach dem Quotienten aus gefundenen Zielen und erhaltenen Aufgaben. Jeweils am Ende der Exploration und der Navigation musste der Teilnehmer alle fünf Objekte aufzählen, um eine Störung des Wortgedächtnisses als Fehlerquelle auszuschließen.

2.2.2 Blick-gesteuerte Kopfkamera (EYEESEECAM)

Die Studienteilnehmer trugen - wie oben erwähnt - während der Navigationsexperimente ein Kopfkamera-System, die EYEESEECAM. Sie wurde von Mitarbeitern des Instituts für klinische Neurowissenschaften der LMU entwickelt und wird mittlerweile von der EYEESEETEC GMBH (München) vertrieben (Schneider u. a., 2009). Die EYEESEECAM besteht aus drei einzelnen Kameras: einer Kopf- und zwei Augenkameras, die an einem Stirnband befestigt sind. Die mittig vor der Stirn angebrachte Kopfkamera filmt im Weitwinkel in die Richtung, in die der Proband seinen Kopf dreht, und deckt damit sein Blickfeld ab. Die Augenkameras zeichnen Strahlung im Infrarotbereich auf und erstellen daraus ein Bild. Sie liegen oberhalb der Brauen und filmen über einen Infrarotspiegel auf Höhe der Wangenknochen die Augen (Siehe Abbildung 2.3). Über den Augen- und unterhalb der Kopfkamera ist ein Laserpointer befestigt, der 25 Punkte in einem Raster (5x5) projiziert und so der Kalibrierung des Systems dient.

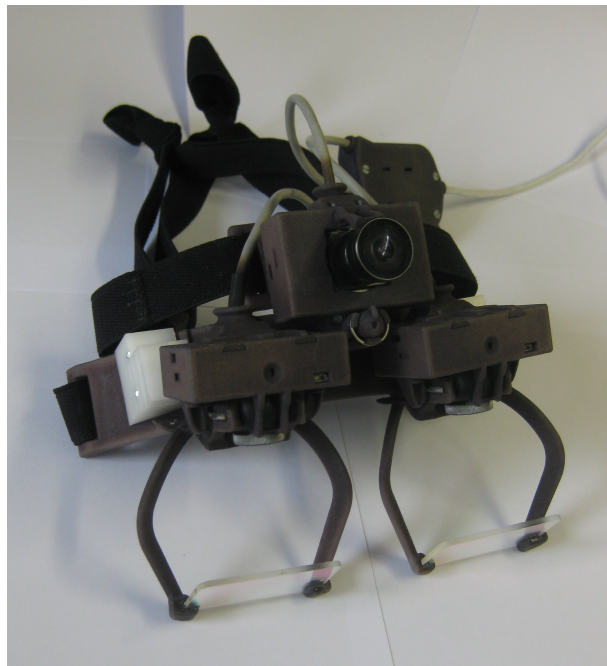


Abbildung 2.3: Das Kopfkamerasystem EYEESEECAM: eine Kopf- und zwei Augenkameras mit zugehörigen Infrarotspiegeln an einem Stirnband befestigt.

Über eine FireWire-Verbindung (IEEE1394) werden die Bilder der Kameras auf ein Laptop (MacBook, Apple Inc., Cupertino, CA, USA) übertragen und die EYEESEECAM mit Strom versorgt

(Schneider u. a., 2006). Die Probanden müssen den Laptop in einer Umhängetasche bei der Untersuchung tragen. Das Programm „InsomniaX“ (Semaja2, Adelaide, Australien) verhindert, dass das zugeklappte Notebook in den Ruhezustand geht. Mit Hilfe eines Tabletcomputers (iPad, Apple Inc., Cupertino, CA, USA), der über WLAN mit dem Laptop verbunden ist, lässt sich mit dem Programm „Screens“ (Evodia Inc., Montréal, Kanada) auf diesen bequem zugreifen.

Die zur EYESEECAM gehörige Software ermöglicht die Steuerung des Systems. Außerdem integriert sie die Daten der drei Kameras, so dass über dem Video der Kopfkamera ein Fadenkreuz eingeblendet wird, das die Fixationen des Probanden zeigt. Diese Messung der Blickrichtung wird Eye-Tracking genannt. Dafür muss aus den Videos der Augenkameras, die Position der Pupille bestimmt werden. Dies geschieht über die Messung der Helligkeitsunterschiede zwischen Pixel der Pupille und der Iris (siehe Abbildung 2.4 Links). Für jeden Aufnahmezeitpunkt, jedes Einzelbild des Videos, wird das Helligkeitshistogramm der Augen analysiert und ein Grenzwert festgelegt. Anhand dessen wird vom Zentrum ausgehend der Pupillenrand geschätzt (siehe Abbildung 2.4 Mitte). Mögliche Ausreißer wegen Lichtreflexionen werden durch eine Kurvatur- und Varianzanalyse entfernt (siehe Abbildung 2.4 Rechts). Auf die verbleibenden Ränder der Pupille wird eine Ellipse angepasst. Der durchschnittliche Fehler dieser Methode beträgt $0,04^\circ$ ($\pm 0,01^\circ$) (Dera u. a., 2006).

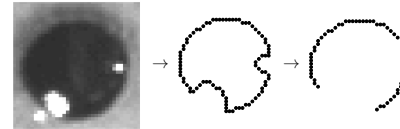


Abbildung 2.4: Links: Aufnahme eines Auges mit einer Infrarotkamera. Mitte: Abschätzung der Pupillenrandes. Rechts: Ausschneiden nicht passender Randbegrenzung (Abbildung aus Dera u. a. (2006))

2.2.3 Datenverarbeitung / Videoanalyse

Die Videos wurden mit Hilfe eines dafür programmierten Skripts in der Software MATLAB 2012a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) auf einem Desktop-PC (iMac, Apple Inc., Cupertino, CA, USA) im Institut der klinischen Neurowissenschaften der LMU in München-Großhadern bearbeitet, so dass mit Hilfe eines zweiten Skriptes in MATLAB die Daten ausgewertet werden konnten. Die benutzen Skripts sind an den Algorithmus von Stuart u.a. (2014) angelehnt.

Das Programm reduzierte im ersten Schritt die Videos auf eine Bildfrequenz von 50 Hz. Da für die Blickanalyse vor allem die Fixationen wichtig waren, filterte die Software diese anhand der Geschwindigkeit. Die Augenbewegungen entlang der X- und Y-Achse wurden in Winkelgrade umgewandelt, so dass mit Hilfe folgender Gleichung die Distanzen ausgerechnet werden konnten:

$$\text{Distanz } d = \sqrt{(x_{t1} - x_{t2})^2 + (y_{t1} - y_{t2})^2}.$$

Die Geschwindigkeit v ergibt sich aus Distanz d dividiert durch Zeit t . Die Beschleunigung a wurde aus $a = \frac{(v_{t1} - v_{t2})}{t}$ errechnet. Zinkern und andere Artefakte, definiert als Geschwindigkeit über $1.000^\circ/\text{s}$ bzw. Beschleunigung größer als $100.000^\circ/\text{s}^2$, wurden mittels linearer Interpolation entfernt. Eine Fixation wurde als Augenbewegung zwischen zwei Sakkaden mit konstant niedriger Geschwindigkeit ($\leq 240^\circ/\text{s}$) und Beschleunigung ($\leq 3000^\circ/\text{s}$) bestimmt, die länger als 100 ms dauert. Sakkaden wiederum mussten schneller als $240^\circ/\text{s}$ und eine höhere Beschleunigung als $3000^\circ/\text{s}$ aufweisen und durften ebenfalls nicht länger als 100 ms andauern. Hieraus konnten die Gesamtzahl der Sakkaden, die Sakkadenfrequenz und die Gesamtzahl der Fixationen sowie deren Dauer berechnet und anschließend quantitativ ausgewertet werden. In einem zweiten Schritt konnten die Sakkaden und Fixationen in solche während egozentrischer Wegfindung und solche während allozentrischer

Die beiden Hauptkategorien wurden noch in Unterkategorien aufgeteilt, die aber eher die Annotation vereinfachten, als dass sie die Analyse verbesserten. Das zweite MATLAB-Skript konnte nach erfolgreicher Annotation die Aufteilung der Fixationen nach Kategorien errechnen. Hierbei wurden spezifische Objekte, die mehr als einmal fixiert worden waren, als einzigartige Landmarken definiert. Dadurch wurde es möglich, das Verhältnis von Fixationen auf Landmarken während der allozentrischen Navigation im Verhältnis zu Sakkaden insgesamt zu errechnen, so dass eine Aussage über die Abhängigkeit von Landmarken während der allozentrischen Route möglich war (Livingstone-Lee u. a., 2011).

Des Weiteren kalkulierte MATLAB die Anzahl nicht-gefundener Ziele (Fehlerrate gesamt), die durchschnittliche Dauer zwischen Anweisung und Erreichen des Ziels und die entlang der Abkürzung oder an Abzweigungen verbrachte Zeit. Die errechneten Werte konnten auch für die Untergruppen der egozentrischen und allozentrischen Routen berechnet werden.

Anhand der Annotationsdaten ließen sich außerdem sogenannte Navigogramme erstellen. In diesen Abbildungen, die auf dem Grundriss der Räumlichkeiten basieren, lässt sich für Einzelpersonen oder Gruppen die am häufigsten fixierten Objekte und die Zeitdauer ablesen, die an bestimmten Orten verbracht wurde (siehe Abbildung 3.5-II).

2.2.4 Zerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT)

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung erhielten alle 18 TGA-Patienten im postakuten Stadium eine magnetresonanztomographische Untersuchung des Schädels (cMRT). Diese wurde im Schnitt 1,13 Tage (Spanne: 0 - 2 Tage) nach dem Akutereignis durchgeführt. Es wurden abhängig von der Verfügbarkeit im Klinikalltag entweder der 3 Tesla Scanner (Signa HDx Excite, General Electric Company, Boston, MA, USA) oder der 1,5 Tesla MR-Tomograph (Symphony, Siemens Healthcare, Erlangen) benutzt. Es wurden verschiedene Sequenzen erstellt: Nativbilder in T1- und T2-Gewichtung, T2*, FLAIR, 3D-FLAIR, diffusionsgewichtete Aufnahmen (DWI) sowie eine feingeschichtete (3mm) DWI-Sequenz des Temporallappen. Anschließend wurde eine räumliche Normierung der MRT-Bilder nach der Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI, McGill University, Montreal, Quebec, Kanada) durchgeführt (La Fougere u. a., 2010). Die Größe der Läsionen wurde in axialer und coronarer Richtung sowie die Verteilung in anterior-posteriorer Länge als Abstand zur vorderen Kommissur gemessen. Alle Läsionen wurden auf eine 3D-Graphik des Hippocampus abgebildet (siehe Abbildung 3.1).

Die Funktionsweise der Magnetresonanztomographie basiert auf einer Grundeigenschaft der Elementarteilchen, dem Spin. Dieser Drall führt dazu, dass sich Protonen um die eigene Rotationsachse drehen, die durch den Drehimpuls der eigenen Masse stabil bleibt. Der Kern des im menschlichen Körper sehr häufig vorkommenden Wasserstoffatoms (1H) besteht lediglich aus einem Proton, weswegen auch von Kernspin gesprochen wird. Durch die positive Ladung des Protons führt die Drehung zu einem magnetischen Moment, das durch Magnetfelder von außen beeinflusst werden kann. Diese Beeinflussbarkeit wird bei dieser Methode genutzt, indem der MR-Tomograph ein Magnetfeld erzeugt, das 60.000 Mal stärker als das der Erde ist. In diesem richten sich alle Wasserstoffkerne entlang des Feldes aus. Dabei machen sie – analog zu einem Kreisel im Gravitationsfeld der Erde – kleine Ausweichbewegungen, sogenannte Präzessionsbewegungen, und zwar in einer zum Magnetfeld proportionalen Frequenz, der Larmorfrequenz (Weishaupt, 2013e).

In dieses stabile System, in dem sich alle Kernspins parallel oder einige auch antiparallel ausgerichtet haben, werden von außen elektromagnetische Wellen mit der Larmorfrequenz eingestrahlt.

Diese hinzugefügte Energie, die sogenannte Anregung, führt zu einer Auslenkung der Protonen im Magnetfeld, zur Resonanz (Pschyrembel, 2013). Nach der Anregung kehren die Kernspins wieder in den stabilen Zustand der Magnetfeldausrichtung zurück, es kommt zur Relaxation. Diese kann auf zwei Arten und zu zwei Zeitpunkten geschehen, T1- bzw. Longitudinale und T2- bzw. Transversale Relaxation. In der ersten klappen die Protonen förmlich zurück in die Ausgangsposition vor dem Impuls und geben dabei Energie ab, die gemessen wird. Bei der Transversalen Relaxation verlieren die Spins ihre transversale Magnetisierung in unterschiedlicher Geschwindigkeit, so dass es zu einem Verlust ihrer gleichen Phase, also den Winkel ihrer Auslenkung in einer Ebene, kommt. In der T2-Relaxation tauschen die Spins untereinander Energie, während sie die Phase verändern. Dadurch verschwindet das transversale Magnetisierungssignal, was in den ersten 100- 300ms gemessen werden kann. Eine andere Art des Phasenverlust kommt durch eine konstant starke Inhomogenität des äußeren Magnetfeldes zustande. Dadurch kommt es zu einer rascheren Relaxation, die mit T2* bezeichnet wird (Weishaupt, 2013d).

Diese Anregung muss mehrfach wiederholt werden bevor ein Computer daraus Schichtbilder in drei Ebenen machen kann. Abhängig von der Repititionszeit (T1- oder T2) können verschiedene Gewebe anders dargestellt und betont werden. So sind zum Beispiel Flüssigkeiten in der T1-Gewichtung signalarm (dunkel), in der T2-Gewichtung signalreich (hell). Außerdem bestimmen die Wasserstoffdichte und die chemische Zusammensetzung die unterschiedlichen Graustufen auf dem Bild (Weishaupt, 2013c; Pschyrembel, 2013).

Wie oben beschrieben, verschwindet die transversale (T2-)Magnetisierung nach der Anregung kontinuierlich, es kommt zur Dephasierung der Spins. Dies wird bei der Spinechosequenz genutzt, indem eine Zeit nach der Anregung ein umgekehrter also ein 180°-Impuls gesendet wird. Dies hat zur Folge, dass die schnellen Spins, die vorher am nächsten zum Magnetfeld waren, nun am weitesten entfernt sind. Da sie aber schneller bleiben als andere, holen sie auf und alle Spins treffen sich in einer Phase, wodurch das Echo entsteht. Bei der Inversion-Recovery-Sequenz wird der 180°-Impuls nicht nur nach der Anregung, sondern auch schon vorher gesendet. Die Zeit zwischen dem ersten 180°-Impuls und der Anregung wird Inversionszeit genannt. Abhängig von dieser Dauer kann der Bildkontrast verändert und Signal von bestimmten Gewebe unterdrückt werden. Bei der sogenannten FLAIR (*fluid attended inversion recovery*)-Sequenz wird eine sehr lange Inversionszeit (ca. 2000ms) verwendet, um das Flüssigkeitssignal zu unterdrücken (Weishaupt, 2013b).

Wassermoleküle und damit auch Wasserstoffatome bewegen sich im Wasser ständig durcheinander. Dieses Phänomen wird Wasserselbstdiffusion genannt und führt im MRT zu einem Signalverlust, wenn es sich in Richtung eines Gradientenfeldes verschiebt. Im Körper bestehen mit Zellwänden und Epithelien natürliche Hindernisse dieser Bewegung. Außerdem kann es durch Zellschäden – wie Zellschwellung bei Ischämie – zu einer Verlangsamung der Wasserdiffusion kommen, die dann im diffusionsgewichteten Bild signalreich erscheint. Nekrosen wiederum vergrößern den Extrazellulärraum und erscheinen im Diffusionsbild signalarm (Nanz, 2013).

Zusammengefasst muss ein MR-Tomograph folgende Komponenten aufweisen:

- eine Magnetspule aus Niobium-Titan durch Heliumkühlung auf ca. 4°K (-269°C) gekühlt. Diese macht den äußeren Teil der Röhre aus. Die Feldstärke wird in Tesla (T) angegeben.
- eine Gradientenspule für die Erzeugung weiterer Magnetfelder zur Verschiebung des Hauptfeldes in allen Raumebenen. Dies ermöglicht eine genaue Schichtauswahl. Diese liegen weiter innen in der Röhre.
- einen Hochfrequenzsender und –empfänger zur Impulssendung bzw. zum MR-Signal-Empfang.

- einen Computer zur Steuerung der Maschine und zur Zusammensetzung der Bilder (Weishaupt, 2013a).

2.2.5 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Grundlage der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist der radioaktive Zerfall eines Radiopharmakons und die dabei frei werdende ionisierende β^+ -Strahlung. Hierbei gibt das Atom ein Positron (ein positiv geladenes Teilchen mit Masse eines Elektrons) sowie ein Neutrino an die Umwelt ab. Das Positron versucht eine Verbindung mit einem beliebigen Elektron einzugehen. Dies führt zu einer sogenannten Annihilation, bei dem die Masse der zwei Teilchen in elektromagnetische Energie in Form von zwei Photonen umgewandelt wird, die sich anschließend in genau entgegengesetzte Richtungen voneinander entfernen. Die Energie der Photonen ist durch Albert Einsteins Formel $E = mc^2$ genau berechenbar und beträgt jeweils 511 keV. Diese elektromagnetische Strahlung, auch Vernichtungsstrahlung genannt, und nicht die Positronenstrahlung wird schließlich durch den PET-Scanner aufgezeichnet. Durch einen Ring mit Detektoren um den Körper des Patienten lässt sich wegen der entgegengesetzt verlaufenden Photonstrahlungen der Ort der Annihilation bestimmen. Dies geschieht durch die Koinzidenzmessung, bei der zwei gegenüberliegende Detektoren die Energie quasi zeitgleich messen. Der Annihilationsort liegt damit in der Mitte der beiden Detektoren. Werden Millionen solcher Messungen zusammengesetzt ergibt sich das PET-Bild (Lynch, 2007; Reivich, 2009; Saha, 2015).

Basierend auf der Methode von Sokoloff u.a. (1977) wird bei neurologischen Fragestellungen zumeist [^{18}F]-Flourdesoxyglukose ([^{18}F]-FDG) als Radiopharmakon genutzt. Denn diese Substanz wird wie Glukose von Nervenzellen aufgenommen, jedoch nach der Phosphorylierung durch das intrazelluläre Enzym Hexokinase nicht weiter der Glykolyse zugeführt. Stattdessen kommt es zu einer Akkumulation des Radiopharmakons in der Zelle (Lynch, 2007). Hierbei ist innerhalb von zehn Minuten 90 % des [^{18}F]-FDG von Neuronen aufgenommen (Sokoloff u. a., 1977). Weisen Nervenzellen eine höhere Aktivität auf, ist der Glukosemetabolismus erhöht und damit die Aufnahme sowohl von Glukose als auch von [^{18}F]-FDG. Erhöhte Aktivität einer bestimmten Hirnregion in der Zeit zwischen Injektion und Bildgebung kann also mittels PET detektiert werden (Ginsberg u. a., 1988).

Acht der 18 TGA-Patienten im postakuten Stadium und zwölf gesunde Personen der Kontrollgruppe erhielten eine Untersuchung mittels [^{18}F]-FDG-PET. Ziel war es die zerebrale Aktivität während der Navigation zu messen und untereinander zu vergleichen. Hierfür erhielten die Teilnehmer, die mindestens sechs Stunden nüchtern gewesen sein mussten, nach der Explorationsphase und zu Beginn der zehnminütigen Navigation die Injektion mit [^{18}F]-FDG. Die Bildgebung fand 30 bis 60 Minuten später mittels ECAT EXACT HR+ PET Scanner (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) statt (siehe Abbildung 2.6 bezüglich des Ablaufes der Untersuchungen).

Während beider Untersuchungen wurden bei der Emissionsaufnahme drei Frames à zehn Minuten durchlaufen, gefolgt von einer Transmissionsaufnahme mit einer rotierenden [^{68}Ge]-Quelle. Die Bilder wurden rekonstruiert (128x128 Matrixen, 2x2 mm Voxels) und in das NIfTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*)-Format umgewandelt.

Die Daten der PET-Untersuchung wurden mit Hilfe der Software SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, Vereinigtes Königreich) mit den jeweiligen MRT-Bildern in Einklang gebracht. Hierfür wurden die Parameter der oben beschriebenen Normierung der MRT-Bilder nach MNI Standard auf die PET-Bilder angewandt (La Fougere u. a., 2010). Die Analyse

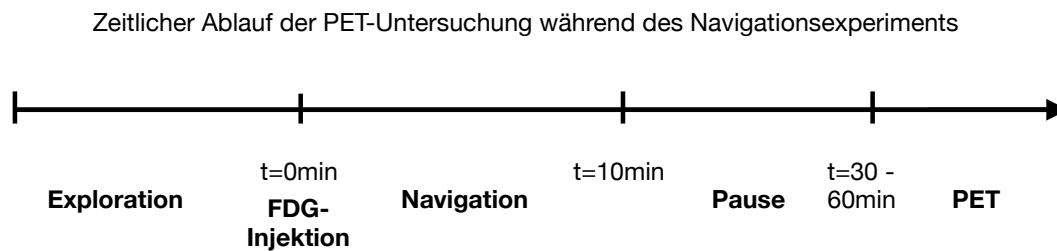


Abbildung 2.6: Zeitlicher Ablauf der Injektion des Radiopharmakons und der PET-Bildgebung während des Navigationsexperiments

der Bilder erfolgte ebenfalls mittels SPM8 Software. Zunächst wurde der regionale Glukosemetabolismus während der Navigation für jeden Teilnehmer mittels ungepaartem t-Test zwischen den TGA-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe verglichen und Subtraktionsbilder zweiter Ordnung erstellt. Unterschiede im Glukosemetabolismus wurden als signifikant angesehen, wenn der p-Wert kleiner als 0,005 war (siehe Abbildung 3.2).

2.2.6 Die Neuropsychologische Untersuchung mittels der CERAD-Testbatterie

Zur Überprüfung ihrer kognitiven Defizite erhielten alle TGA-Patienten aus der Untersuchungsgruppe in der postakuten Phase (durchschnittlich 3,4 Tage nach dem Akutereignis; Spanne: 1 – 10 Tage) eine neuropsychologische Untersuchung mit der Testbatterie CERAD-Plus. Diese wurde vom CONSORTIUM TO ESTABLISHMENT A REGISTRY FOR ALZHEIMER'S DISEASE (CERAD) in den USA mit dem Ziel entworfen, einen standardisierten und zuverlässigen Test für die Alzheimer-Diagnostik zu entwickeln, der einfach in der Handhabung ist (Morris u. a., 1989). Die Memory Clinic der Universität Basel erweiterte die deutschsprachige Version um drei Tests (Trail-Making Test A und B sowie phonematische Flüssigkeit) zu CERAD-Plus. Der Test besteht aus folgenden Unterpunkten:

Semantische Wortflüssigkeit: Aufbauend auf Isaacs u. Kennie (1973) werden durch diesen Test Einschränkungen der Sprachproduktion und des semantischen Gedächtnisses gesucht. Dazu sollen Patienten so viele Tiere wie möglich innerhalb einer Minute aufzählen.

Boston Naming Test: In dieser von Goodglass u.a. (1983) entwickelten Untersuchung sollen 15 einfache Zeichnungen von Objekten benannt werden. Sie sind in drei Gruppen mit je fünf Abbildungen sortiert nach ihrer Häufigkeit in der Alltagssprache.

Mini-Mental-Status-Test (MMS): Dieser auf Folstein u.a. (1975) zurückgehende Test überprüft die Orientierung, das Kurz- und Langzeitgedächtnis, die Konzentration, die Sprache und praktische Fähigkeiten.

Wortliste Lernen, Abrufen und Wiedererkennen: Zur Prüfung des Kurzzeitgedächtnisses werden dem Patienten zehn Wörter je für zwei Sekunden gezeigt, die er laut vorlesen und sich merken soll. Danach wird er aufgefordert, die gemerkten Begriffe wiederzugeben. Dies wird zweimal wiederholt, wobei sich die Reihenfolge der Wörter ändert.

Im Verlauf der CERAD-Testung (für gewöhnlich nach dem nächsten Unterpunkt) wird der Patient gebeten, sich die zehn Wörter in Erinnerung zu rufen. Dadurch wird das Intermediärgedächtnis (> 3 min.) untersucht. Als nächstes werden die zehn Wörter zusammen mit zehn neuen Wörtern vorgelesen, wodurch die Diskriminabilität getestet wird. In der Auswertung wird aus dem Quotienten aus der Anzahl richtig abgerufener Worte und den im dritten Durchgang neu gelernten Worte der Saving-Score berechnet. Dieser gibt Hinweise auf das Verhältnis zwischen Kurz- und Intermediärgedächtnis beim Betroffenen (Luck u. a., 2009).

Figuren Abzeichnen und Abrufen: Basierend auf der Untersuchung nach visuokonstruktiven Defiziten von Rosen u.a. (1984) wird der Patient aufgefordert vier geometrische Figuren (Kreis, Rhombus, zwei überschneidende Rechtecke, Würfel) abzuzeichnen. Diese werden ihm nacheinander mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad präsentiert. Im Verlauf der neuropsychologischen Untersuchung wird der Patient aufgefordert, die Figuren aus seinem Gedächtnis erneut zu zeichnen.

Trail-Making Test A und B: Den ursprünglich von der U.S. Army verwendeten Test setzte Reitan (1955) erstmals als neuropsychologisches Diagnoseinstrument bei Hirnschäden ein. Im Test A sollen die Patienten Linien in aufsteigender Reihenfolge zwischen umkreisten Ziffern ziehen beginnend bei der Nummer 1. Ähnlich ist die Aufgabe im Test B. Allerdings wechseln sich hierbei Ziffern und Buchstaben ab (1-A-2-B-etc.). Mit diesem Test kann man die psychomotorische Geschwindigkeit und die exekutiven Funktionen einer Person überprüfen (Tombaugh, 2004).

Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter): Bei diesem Test wird der Patient aufgefordert, möglichst viele Begriffe mit dem Anfangsbuchstaben „S“ zu nennen. Hierbei wird die verbale Flüssigkeit getestet.

Für die gesamte Testbatterie liegen Normwerte aus der Durchführung an 1.100 Gesunden vor. Mit diesen werden die Ergebnisse der Testperson verglichen, nachdem die Rohwerte an Alter, Geschlecht und Ausbildungsdauer der Person angepasst in Standardabweichungen der Norm umgewandelt wurden. Bei einer Abweichung unter einen z-Wert von -1,5 ist das Ergebnis pathologisch (Pflüger u. a., 2003).

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Patientendaten, Fehlerraten sowie Navigationsparameter aus den Videodaten erfolgte über die Software SPSS Version 20 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Für normalverteilte Daten wurde der ungepaarte t-Test genutzt. Waren die Daten nicht normalverteilt wurde der χ^2 -Test bzw. Mann-Whitney-U-Test, bei wiederholten Messungen der ANOVA-Test sowie die Post-hoc-Tests nach Bonferroni und nach Šidák angewandt. Signifikanz wurde ab einem p-Wert kleiner als 0,05, eine Tendenz bei einem p-Wert zwischen 0,1 und 0,05 angenommen. Korrelationsanalyse wurde mit der Methode nach Spearman durchgeführt. Hierbei wurden Ergebnisse mit einem $\rho > \pm 0,5$ sowie einem p-Wert $< 0,05$ als signifikant angesehen (Hedderich u. Sachs, 2016).

Alle Graphen wurden mit dem Programm Prism Version 8 für macOS (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) angefertigt.

3 Ergebnisse

3.1 Neuropsychologische Testergebnisse

Kategorie (Mittelwert \pm Standardabweichung)	TGA-Patienten (postakut)	Kontrollgruppe	P-Wert des t-Tests (ungepaart)
Alter	64,7 \pm 8,3	63,7 \pm 5,2	0,90
Geschlecht (männlich/ weiblich)	11/ 7	5/ 5	0,59
Dauer der Ausbildung in Jahren	11,8 \pm 3,0	11,5 \pm 2,5	0,68
Mini-Mental-Status-Test	29,2 \pm 0,9	29,3 \pm 0,8	0,82
Trail-Making Test B	94,8 \pm 26,0	103,9 \pm 16,5	0,33
Wortliste Lernen	5,6 \pm 1,2	5,9 \pm 1,6	0,52
Wortliste Abrufen	7,4 \pm 1,8	7,8 \pm 1,2	0,58
Wortliste Wiedererkennen	19,6 \pm 1,0	19,6 \pm 0,7	0,91
Figuren Abzeichnen und Abrufen	11,2 \pm 2,1	9,7 \pm 2,6	0,11

Tabelle 3.1: Klinische Merkmale und CERAD-Ergebnisse der TGA-Patienten und Kontrollgruppe

In der neuropsychologischen Untersuchung mit der CERAD-Plus-Testbatterie schnitten die TGA-Patienten ähnlich gut ab wie die gesunden Kontrollen. Im Mini-Mental-Status-Test (p-Wert= 0,82), im Lernen (p-Wert= 0,52) sowie im Abrufen der Wortliste (p-Wert= 0,58), im Wiedererkennen der Worte (p-Wert= 0,91), im Figuren Abzeichnen und Abrufen (p-Wert= 0,11) und im Trail-Making Test B (p-Wert= 0,33) konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3.1). Damit kam es bei allen Patienten zu einer Rückbildung der Neugedächtnisstörung, wie es die Diagnosekriterien der TGA verlangen.

3.2 Bildgebende Verfahren

In der MRT-Bildgebung zeigte sich bei elf der 18 TGA-Patienten (61,1 %) mindestens eine punktförmige Diffusionsstörung. Davon hatten vier die Diffusionsstörungen ausschließlich im rechten Hippocampus (22,2 %), drei ausschließlich im linken (16,7 %) und drei weitere bilateral (16,7 %). Bei einem Patienten befand sich die Läsion im anliegenden parahippocampalen Gyrus. Sieben Patienten wiesen nur eine, die vier anderen multiple punktförmige Diffusionsstörungen auf. Die durchschnittliche Größe der Läsion betrug 6,0 mm (\pm 2,1 mm). Sie verteilten sich entlang der Längsachse des Hippocampus (anterior-posterior Achse) in der CA1-Region (siehe Abbildung 3.1).

Der direkte Vergleich der Navigations-spezifischen Hirnaktivierungen der acht TGA-Patienten, die eine PET-Untersuchung erhalten haben, mit den gesunden Kontrollen ergab signifikante Unterschiede in mehreren Hirnregionen. Die Patienten wiesen eine erhöhte Aktivität im rechten anterioren Hippocampus, im bilateralen retrosplenialen, im parietalen und mesiofrontalen Kortex sowie im Nucleus dentatus des Kleinhirns auf (p-Wert < 0,005). In der Kontrollgruppe zeigte sich lediglich ein erhöhter Glukoseumsatz in den bewegungsabhängigen visuellen Arealen (p-Wert < 0,005) (siehe Abbildung 3.2).

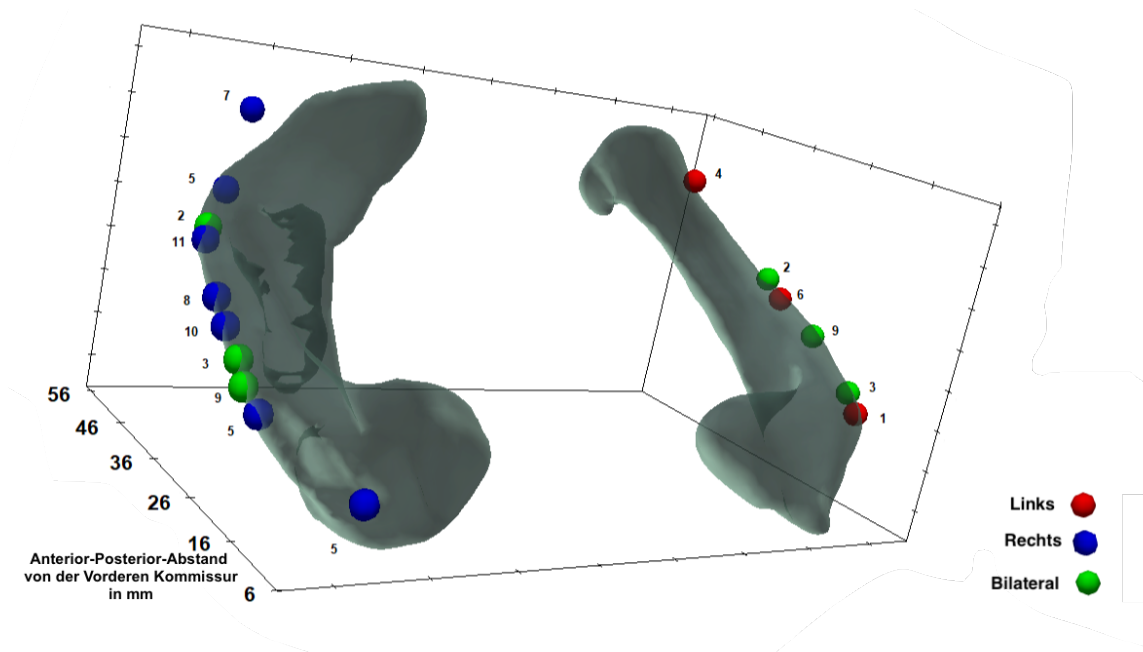


Abbildung 3.1: 3D-Darstellung des Hippocampus mit eingezeichneten Läsionsorten (aus Schöberl u. a., 2019)

3.3 Räumliche Navigationsleistung

TGA-Patienten schnitten im räumlichen Navigationsexperiment sowohl im postakuten Stadium als auch im mehrmonatigen Verlauf schlechter ab als die gesunde Vergleichsgruppe. Zu beiden Zeitpunkten waren die Fehlerraten höher als in der Kontrollgruppe (Postakut: $22,0 \pm 19,9$ %; Verlauf: $15,4 \pm 18,3$ %; Kontrolle: $2,4 \pm 5,9$ %; $\chi^2 = 7,9$; p-Wert = 0,02). Auch in der post-hoc-Analyse

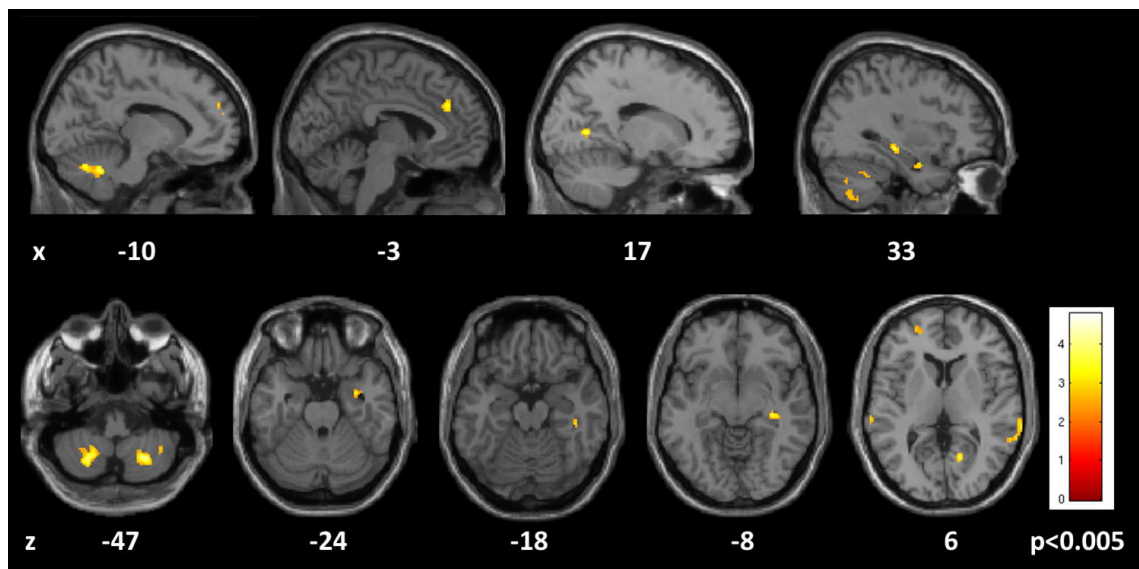


Abbildung 3.2: Vergleich der $[^{18}F]$ -FDG-PET zwischen postakuten TGA-Patienten und gesunden Kontrollen während der Navigation. Die TGA-Patienten wiesen eine erhöhte Aktivität im rechten anterioren Hippocampus, im bilateralen retrosplenialen, im parietalen und mesiofrontalen Kortex sowie im Nucleus dentatus des Kleinhirns auf (p-Wert < 0,005) (aus Schöberl u. a., 2019).

zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Navigationsleistung von TGA-Patienten im postakuten Stadium im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (p -Wert= 0,005). Bei der Leistung der Patienten im Verlauf ergibt die post-hoc-Testung lediglich eine Tendenz zu einem persistierenden Defizit gegenüber der Vergleichsgruppe (p -Wert= 0,062) (siehe Abbildung 3.3a).

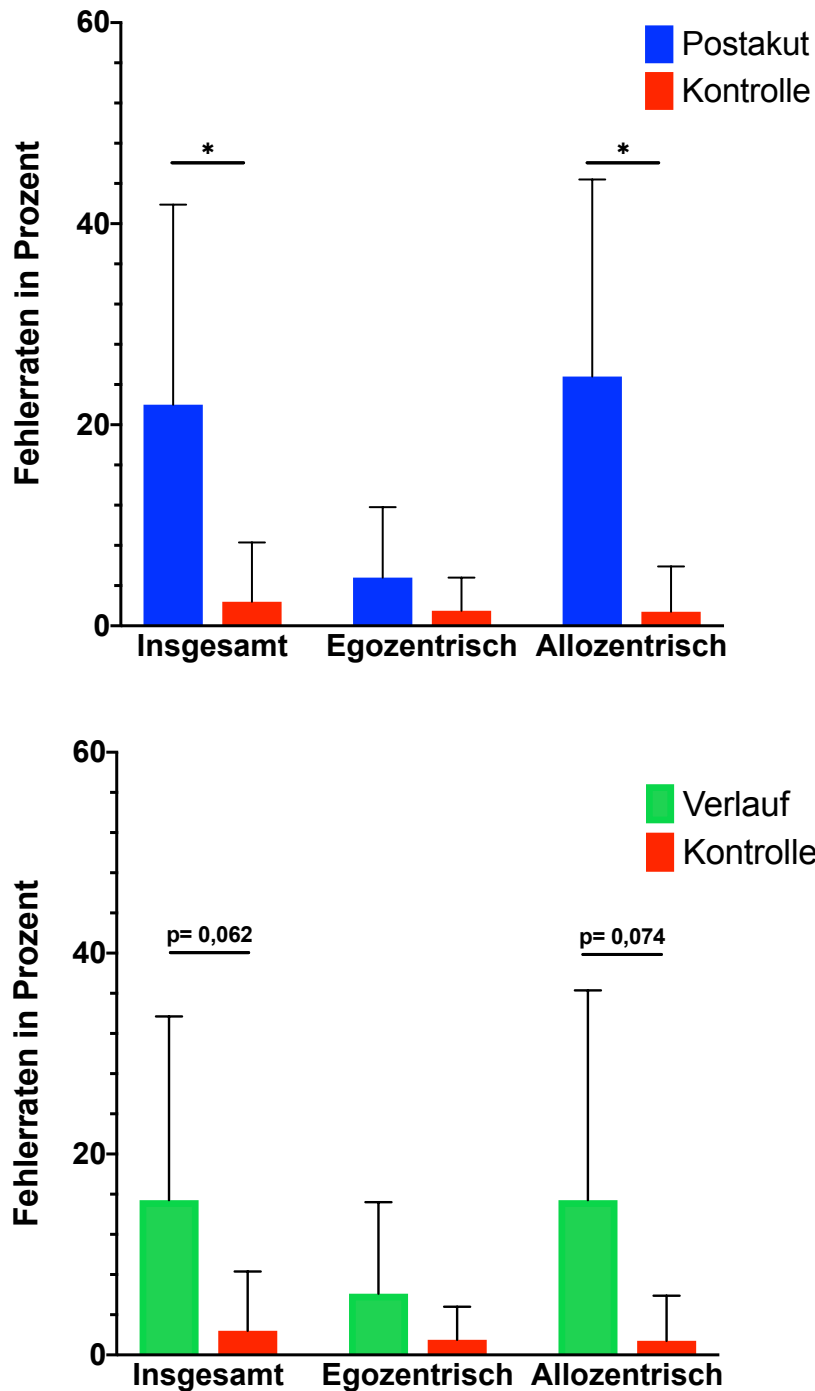


Abbildung 3.3: a) Fehlerraten im postakuten Stadium, b) Fehlerraten in Verlaufsuntersuchung jeweils im Vergleich mit den gesunden Kontrollen. Links sind die Fehlerraten über die gesamte Untersuchung dargestellt, in der Mitte und rechts wird zwischen Fehlern während der egozentrischen und allozentrischen Route unterschieden. Signifikanz ($p < 0,05$) ist mit * markiert.

Vergleicht man die Fehlerraten der TGA-Patienten während der egozentrischen bzw. allozentrischen Routen, zeigt sich, dass eine Einschränkung lediglich während der allozentrischen Navigation vorliegt (egozentrische Routen: $\chi^2 = 2,4$; p-Wert = 0,30; allozentrische Routen: $\chi^2 = 10,5$; p-Wert = 0,005). Dies zeigt sich auch im Vergleich zwischen den Gruppen. Der Unterschied zwischen den Fehlerraten von TGA-Patienten im postakuten Stadium und gesunden Probanden war bei allozentrischen Routen noch größer als über die gesamte Untersuchung (Postakut: $24,8 \pm 19,6$ %; Kontrolle: $1,4 \pm 4,5$ %; p-Wert = 0,002). Analog zu den Fehlerraten insgesamt, kam es im Follow-Up zwar zu einer Verbesserung der Navigationsleistung, die Fehlerraten waren aber auch zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (Verlauf: $15,4 \pm 20,9$ %; p-Wert = 0,074) (siehe Abbildung 3.3b).

Qualitativ äußerten zehn der 18 TGA-Patienten, zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung eine Verschlechterung der Navigationsfähigkeit in neuen Umgebungen festgestellt zu haben. Manche von ihnen berichteten, ihre Navigationsstrategie habe sich insofern geändert, dass sie mehr Landmarken benutzen würden. Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens wurden nicht berichtet.

3.4 Subgruppenanalyse und Korrelationen

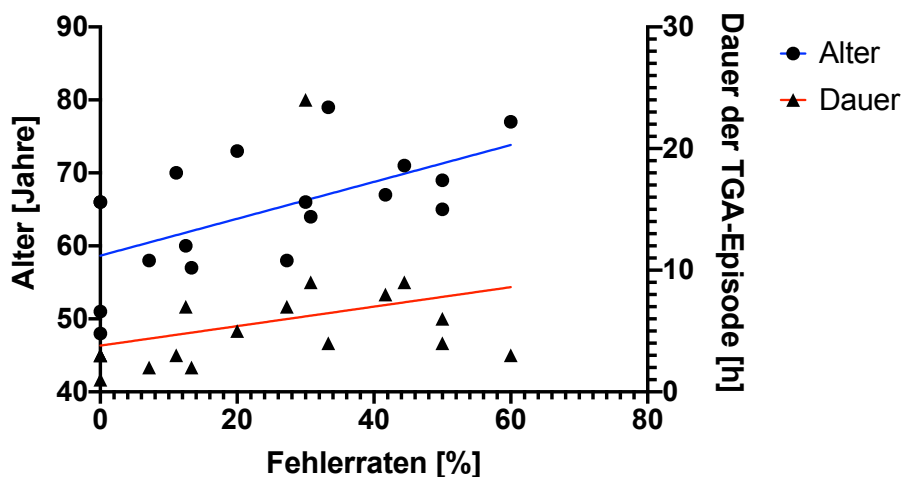


Abbildung 3.4: Darstellung des Zusammenhanges zwischen Fehlerraten der TGA-Patienten im postakuten Stadium und ihrem Lebensalter (Punkte; blaue Linie) sowie zwischen Fehlerraten und der Dauer der TGA-Episode (Dreiecke, rote Linie).

Man kann die Gruppe der postakuten Patienten anhand der MRT-Befunde oder persönlicher Merkmale in kleinere Subgruppen unterteilen, um mittels statistischer Testung bzw. Korrelationsanalysen Hinweise auf mögliche Zusammenhänge zwischen der Navigationsleistung und bestimmter klinischer oder bildgebender Parameter zu erhalten. Es gibt keinen signifikanten Unterschied in den Fehlerraten zwischen Patienten mit und ohne hippocampale/ parahippocampale Diffusionsstörungen im MRT-Bild (MedianMit: 23,64 %; MedianOhne: 11,8 %; Mann-Whitney-U = 29,5; p-Wert = 0,367).

Sowohl zwischen der Ausdehnung der DWI-Läsion als auch der Distanz der DWI-Läsion zur vorderen Kommissur und der Fehlerrate beim realen Navigationstest bestanden keine statistisch signifikanten Korrelationen (Läsionsgröße: $\rho = -0,26$; p-Wert = 0,42; Läsionslage: $\rho = -0,21$; p-Wert = 0,53). Allerdings korrelierten sowohl das Lebensalter der Patienten ($\rho = 0,56$; p-Wert =

0,016) als auch die Dauer der TGA-Episode ($\rho = 0,55$; p-Wert = 0,019) mit den Fehlerraten während der Navigationsaufgabe in der Form, dass ein höheres Lebensalter als auch eine längere Dauer der amnestischen Episode mit einer höheren Fehlerrate assoziiert waren (siehe Abbildung 3.4).

3.5 Navigationsstrategie - visuelles Explorationsverhalten und zurückgelegte Wegstrecke

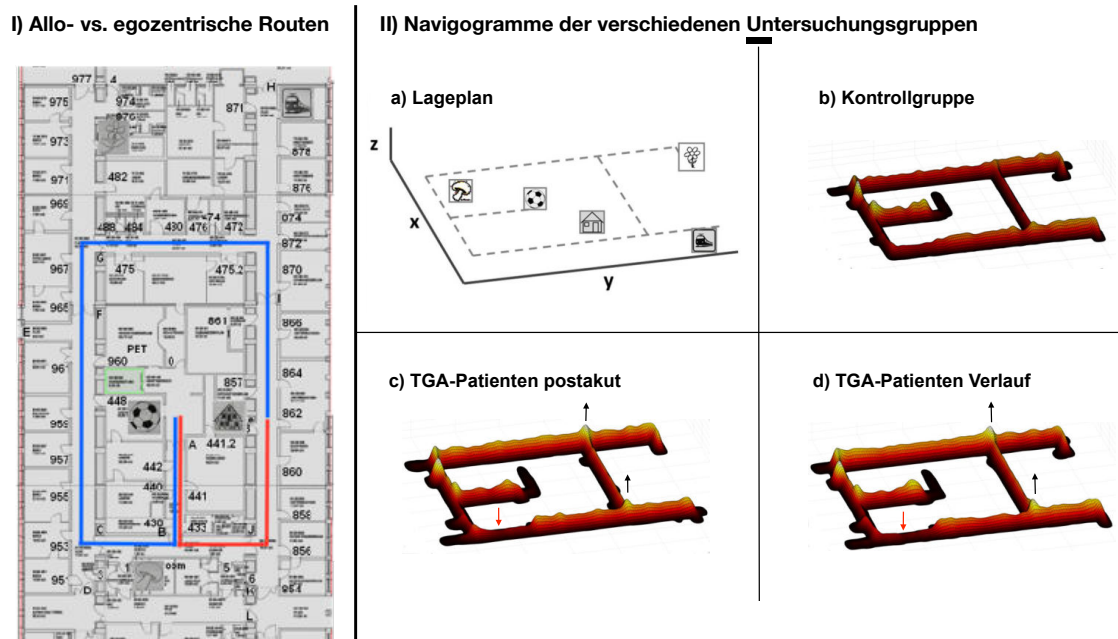


Abbildung 3.5: I): Vergleich einer allozentrischen und einer egozentrischen Route: Um vom Haus zum Ball zu kommen, geht die egozentrische Route (blau) den Weg entlang, der in der Exploration gezeigt wurde, während bei allozentrischer Navigation ein neuer Weg entlang der nicht gezeigten Abkürzung (rot) gewählt wird.

II): Navigogramme der verschiedenen Untersuchungsgruppen: a) Darstellung des Lageplans mit Zielpunkten; b) Navigogramm der gesunden Kontrollgruppe: die Abkürzung wird genutzt; c) Navigogramm der TGA-Patienten im postakuten Stadium: Die Verweildauer an Kreuzungen ist länger (schwarze Pfeile) und die Abkürzung wird weniger häufig genutzt (rote Pfeile); d) Navigogramm der TGA-Patienten im Verlauf: Auch zu diesem Zeitpunkt ist die Verweildauer an Kreuzungen länger (schwarze Pfeile) und die Abkürzung wird weniger häufig genutzt (rote Pfeile).

In den Navigogrammen kann man erkennen, dass TGA-Patienten im Gegensatz zur Kontrollgruppe die zuvor nicht explorierte Abkürzung zwischen den Zielen „Haus“ und „Pilz“ nicht nutzten (Abbildung 3.5-II). Dieser qualitative Eindruck ließ sich in den statistisch quantitativen Analysen verifizieren. Sowohl für den Durchgang im postakuten Stadium ($\chi^2 = 14,4$; p-Wert = 0,0001) als auch im mehrmonatigen Verlauf ($\chi^2 = 17,4$; p-Wert < 0,0001) verwendeten TGA-Patienten die Abkürzung seltener als die gesunden Probanden (siehe Abbildung 3.6). Außerdem verweilten TGA-Patienten länger an Abzweigungen und verbrachten mehr Zeit in nicht explorierten Gängen. Auch wenn diese Unterschiede nicht signifikant waren, passen sie in das Bild einer eingeschränkten Navigationsfähigkeit mit längerer Entscheidungsfindung und häufigeren ineffektiven und falschen Routen.

In der quantitativen Auswertung der Augenbewegungen während des gesamten Navigationspa-

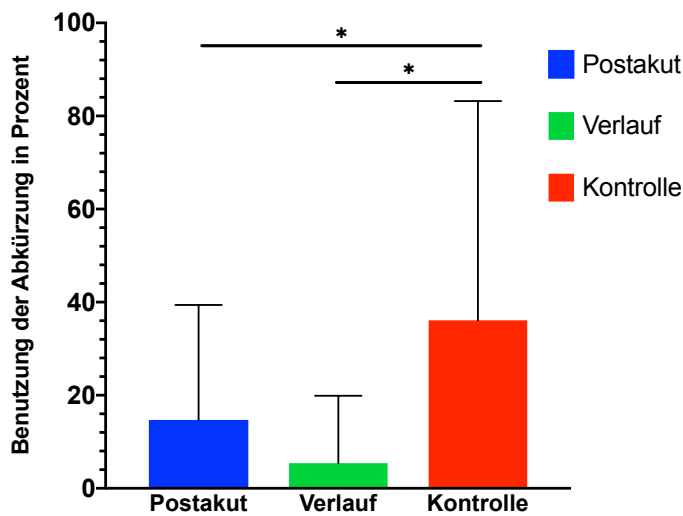


Abbildung 3.6: Verwendung der Abkürzungsrouten als Indikator für eine allozentrische Navigationsweise. Sowohl im postakuten Stadium als auch in der Verlaufsuntersuchung nach mehreren Monaten verwendeten die TGA-Patienten die während der Explorationsphase nicht gezeigte Abkürzungstrecke signifikant seltener ($p < 0,05$). Dies impliziert Defizite der mentalen Raumrepräsentation im Sinne einer internen Raumkarte (*cognitive map*). Signifikanz ($p < 0,05$) ist mit * markiert.

radigmas gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Weder im postakuten Stadium noch im Follow-up wichen die Gesamtzahl der Fixationen ($F = 0,21$; p -Wert = 0,81), die Gesamtzahl der Sakkaden ($F = 1,49$; p -Wert = 0,24) oder die Fixationen auf mögliche Landmarken ($F = 0,083$;

Parameter	Kontrolle	TGA-Patienten postakut	TGA-Patienten Verlauf	ANOVA (F-/p-Werte bzw. χ^2 -/p-Werte)
Anzahl an Fixationen gesamt (n)	1394,1 \pm 337,3	1360,6 \pm 374,9	1440,9 \pm 297,8	0,21/0,81
Anzahl an Sakkaden gesamt (n)	3167 \pm 1181,6	2586,2 \pm 1009,4	2547,2 \pm 629,8	1,49/0,24
Egozentrische Fixationen (n)	347,8 \pm 127,5	407,4 \pm 148,8	419,2 \pm 133,8	0,89/0,44
Egozentrische Sakkaden (n)	763,4 \pm 287,6	702,1 \pm 298,2	693,8 \pm 298,7	0,19/0,83
Allozentrische Fixationen (n)	1018,8 \pm 206,7	899,5 \pm 300,7	954,8 \pm 261,1	0,64/0,53
Allozentrische Sakkaden (n)	2290,4 \pm 925,2	1726,7 \pm 797,7	1690,9 \pm 538,6	2,2/0,13
Anzahl Fixationen auf alle Landmarken (n)	1723,8 \pm 347,6	1782,4 \pm 519,3	1796,1 \pm 387,9	0,083/0,92
Anzahl Fixationen auf spezifische Landmarken (n)	151,4 \pm 31,33	162,00 \pm 37,63	172,54 \pm 28,14	1,1/0,33
Anzahl Fixationen auf spezifische Landmarken auf allozentrischen Routen (n)	77,0 \pm 42,2	117,8 \pm 30,3	108,8 \pm 44,4	3,2/0,05*
Verhältnis Fixationen auf spezif. Landmarken zu Sakkaden auf allozentrischen Routen	0,036	0,075	0,069	4,2/0,023*
Anteil genutzter Abkürzungen (%)	45,0 \pm 27	12,12 \pm 17	4,8 \pm 15	Postakut: 14,4/0,0001** Verlauf: 17,3/0,0001***
Aufenthaltsdauer Kreuzungen (s)	21,0 \pm 2,4	24,3 \pm 6,5	24,3 \pm 6,4	Postakut: -1,6/0,10 Verlauf: -1,2/0,24
Aufenthaltsdauer nicht-explorierte Strecke (s)	4,7 \pm 6,0	7,2 \pm 7,2	6,4 \pm 8,3	Postakut: -0,84/0,40 Verlauf: -0,39/0,69

Tabelle 3.2: Statistische Auswertung der Navigationsparameter der unterschiedlichen Untersuchungsgruppen. Signifikanz ($p < 0,05$) ist mit * markiert und wird nur beim Vergleich der Fixationen auf Landmarken während allozentrischer Navigation, dem Vergleich der Verhältnisse zwischen Fixationen und Sakkaden während allozentrischer Navigation sowie dem Gebrauch der Abkürzung erreicht.

p-Wert= 0,92) der TGA-Patienten von denen der gesunden Kontrollpersonen ab. Auch eine detailliertere und spezifischere Analyse der Gesamtzahl an Blickfixationen und Sakkaden sowohl für egozentrische als auch allozentrische Routen zeigte keine relevanten Unterschiede (siehe Tabelle 3.2).

Betrachtet man jedoch noch spezifischer die Blickfixationen, welche gezielt auf visuelle Landmarken/Orientierungshilfen gerichtet sind, zeigten TGA-Patienten eine erhöhte Anzahl Landmarken-spezifischer Blickfixationen während der allozentrischen Routen ($F= 3,2$; p-Wert= 0,05). Ebenso war das Verhältnis zwischen Landmarkenfixationen und Gesamtzahl der Sakkaden bei TGA-Patienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten während der allozentrischen Navigation größer als in der Kontrollgruppe ($F= 4,2$; p-Wert= 0,023). Dies wird auch im post-hoc Test nach Šidák bestätigt: es gab einen klaren Unterschied zwischen postakuten TGA-Patienten und den gesunden Kontrollpersonen (p-Wert= 0,022) und eine Tendenz zwischen der Verlaufsuntersuchung der TGA-Patienten und der Vergleichsgruppe (p-Wert= 0,08) (siehe Tabelle 3.2).

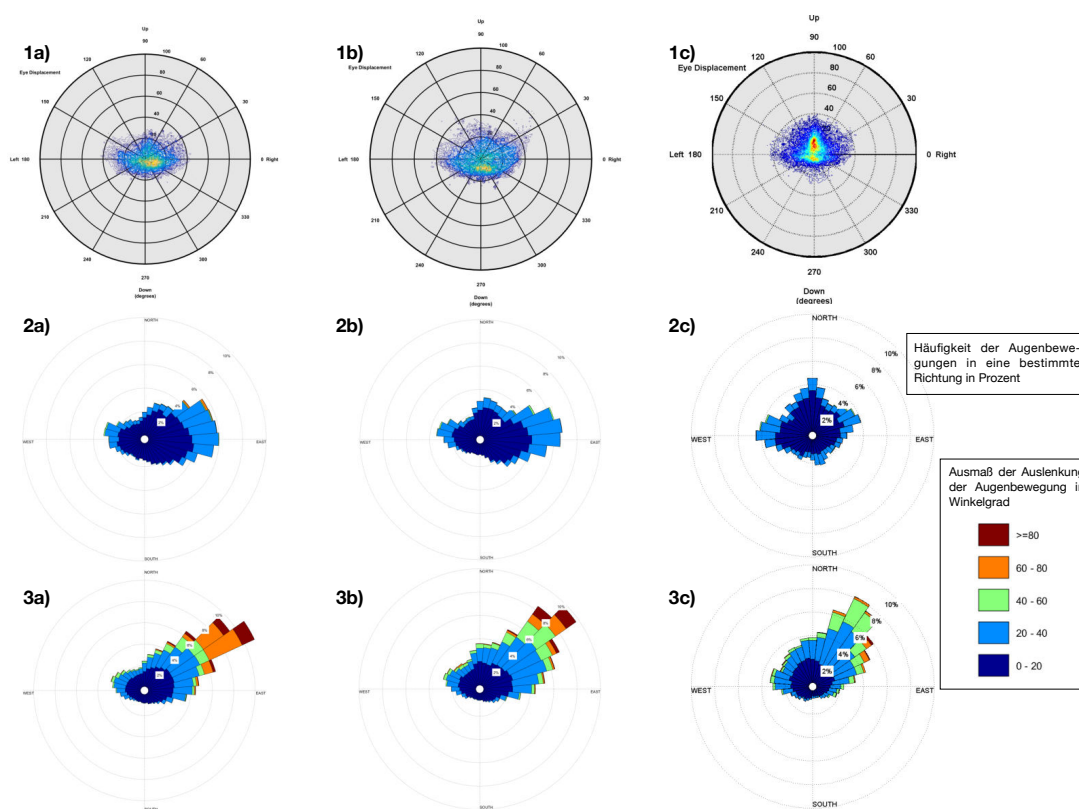


Abbildung 3.7: Augenbewegungen: 1) Plot des Blickfeldes und der bevorzugten Blickrichtung als Heat-Map, 2) Graphische Darstellung der Fixationen und 3) Sakkaden in der horizontalen und vertikalen Richtung mittels Windrose-Plots; a) der postakuten TGA-Patienten, b) der Patienten im Verlauf, c) der Kontrollgruppe

Eine qualitative Analyse des Blickfeldes, der Fixationen und Sakkaden in horizontaler und vertikaler Richtung erbrachte deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die gesunden Probanden blickten meistens leicht über 0° oder 30° nach oben rechts oder links. Dagegen zeigten die TGA-Patienten ein deutlich ovaleres Muster. Ihre Blicke schweiften mehr in der Horizontalen nach rechts und links als bei den Gesunden, es gab mehr laterale Augenbewegungen. In allen drei Gruppen waren die Ausschläge gering (siehe Abbildung 3.7-1 und -2).

In den Windrosen-Graphiken der Sakkaden zeigt sich, dass sie für alle Gruppen in ähnliche Richtungen gingen. Diese schnellen Augenbewegungen wurden bei Gesunden etwas häufiger als bei TGA Patienten nach oben links durchgeführt. Die Ausschläge der Sakkaden, die durch bunte Balken dargestellt werden, waren im postakuten Stadium am größten. Mehr als 9% der Bewegungen dieser Gruppe erreichten eine Größe von mehr als 60°. In der Verlaufsgruppe schlugen die Sakkaden nur noch bei etwas mehr als 4% um mehr als 60° aus, in der Kontrollgruppe bei unter 2%. Bei den TGA-Patienten im Verlauf und den Gesunden fiel ein großer Anteil von mehr als 8% bei den Ausschlägen von 40°- 60° auf. Die meisten Sakkaden legten allerdings unter 40° zurück (siehe Abbildung 3.7-3).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden teilweise von Schöberl u. a. (2019) in der Zeitschrift NEUROLOGY der AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY unter dem Titel „*Prolonged allocentric navigation deficits indicate hippocampal damage in TGA*“ veröffentlicht.

4 Diskussion

Die Hauptergebnisse dieser Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Es bestand bei TGA-Patienten im postakuten Stadium trotz Normalisierung des verbalen und figuralen Gedächtnisses ein Defizit der allozentrischen, also Hippocampus-abhängigen, räumlichen Navigation bei gleichzeitig intakter egozentrisches, also extrahippocampaler, Navigation.
2. Dieses Defizit der allozentrischen Navigation hielt - wenn auch abgeschwächt - mehrere Monate an.
3. Als Verhaltenskorrelat dieses Defizites der allozentrischen Raumnavigation verwendeten die TGA-Patienten häufiger ineffektive Routen (weniger Abkürzungsrouten) und zeigten eine stärkere Abhängigkeit von visuellen Landmarken als Orientierungshilfen.
4. Ein höheres Patientenalter sowie eine längere Dauer der amnestischen Episode ließen sich als wesentliche Kovariablen einer schlechteren Navigationsleistung identifizieren.
5. Die Defizite der allozentrischen, primär Hippocampus-abhängigen Navigationsweise bei den TGA-Patienten waren korreliert mit einer verstärkten Aktivierung des extrahippocampalen Navigationsnetzwerkes (unter anderem retrosplenialer sowie parietaler und mesiofrontaler Kortex).

4.1 Navigationsleistung und -strategie bei TGA-Patienten

TGA-Patienten zeigten im postakuten Stadium und damit nach Abklingen der Symptomatik, bei subjektiver Beschwerdefreiheit und objektiv normalen Ergebnissen in der neuropsychologischen Testung mittels CERAD-Plus-Testbatterie ein persistierendes Navigationsdefizit mit deutlich erhöhten Fehlerraten. Dieses Defizit passt zur Erkenntnis, dass subklinische Defizite für mehrere Tage nach Abklingen der TGA-Episode bestehen bleiben können (Hodges u. Ward, 1989; Kessler u. a., 2001; Jäger u. a., 2009b; Chung u. a., 2009). Eine Schwäche der Navigationsfähigkeit bei TGA-Patienten wurde bislang nur - wie eingangs erwähnt - durch Bartsch u.a. (2010) nachgewiesen. Die vorliegende Arbeit kann deren Resultate untermauern und von einem Computer-basierten Navigationsparadigma wie einer virtuellen Version des MORRIS WATER MAZE TASKS (vMWM) auf ein Navigationsparadigma unter realen Bedingungen in einer realen Umgebung erweitern. In der Studie von Bartsch u.a. (2010) mussten 14 TGA-Patienten einige Stunden nach Auftreten des Gedächtnisausfalles, das heißt in der Akut- oder frühen Erholungsphase, in einer virtuellen Umgebung, genauer einer vMWM, navigieren. Dabei benötigten die Patienten - analog zu den vorliegenden Ergebnissen - in allen acht Versuchen signifikant mehr Zeit und zeigten signifikant längere und damit weniger effektive Wegtrajektorien zum Ziel als gesunde Kontrollen. Die fehlende räumliche Erinnerung der Patienten an die virtuelle Umgebung, die im Folgeversuch 14 Tage später ohne erneute Exploration getestet wurde, wurde als direktes Korrelat der anterograden Gedächtnisstörung während der Akutphase einer TGA und nicht als Navigations-spezifisches Defizit interpretiert (Hodges u. Ward, 1989; Frederiks, 1993). Konkretere und fundiertere Aussagen über die tatsächliche Raumorientierungsleistungen in realer Umgebung sowie auch mögliche Abweichungen in der Navigationsstrategie ließen sich aus dieser Studie von Bartsch u.a. (2010) nicht ableiten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit spezifizieren außerdem das von Bartsch u.a. (2010) gefundene Navigationsdefizit in dem Sinne, dass TGA-Patienten eine exklusive Schwäche der allozentrischen Navigation aufweisen. Die Patienten fanden auf allozentrischen Routen postakut signifikant und im Verlauf nach einigen Monaten tendenziell weniger Ziele als Gesunde, während die Fehlerraten für die egozentrischen Routen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen sowohl in der Postakutphase als auch im Verlauf nach einigen Monaten gleichartig waren. Zu beiden Zeitpunkten benötigten sie mehr Zeit für die allozentrische Suche, sie verweilten länger an Kreuzungspunkten und benutzten weniger Abkürzungen bzw. häufiger ineffektive Trajektorien (siehe Tabelle 3.2 bzw. Abbildung 3.6).

Die Augenbewegungsdaten sprechen ebenfalls für eine veränderte Navigationsstrategie bei den TGA-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Die TGA-Patienten fixierten mehr Landmarken auf den allozentrischen Routen. Sie waren also verglichen mit den egozentrischen Routen während der allozentrischen Navigation deutlich stärker auf visuelle Orientierungshilfen angewiesen. Auch die qualitative Analyse der Augenbewegungen bestätigte dies: Die TGA-Patienten zeigten sowohl im postakuten Stadium als auch in der Verlaufsuntersuchung nach einigen Monaten ausgedehntere horizontale Augenbewegungen, während die gesunden Probanden vor allem zentral nach vorne schauten oder seitlich im 30° Winkel zur Horizontalen (siehe Abbildung 3.8). Nach den Erkenntnissen von Livingstone-Lee u.a. (2011) entsprechen diese Augenmuster jeweils den unterschiedlichen Navigationsstrategien: Während Personen mit einer allozentrischen Navigationsstrategie, deren Basis eine mentale Repräsentation der Umgebung ist, den Blick überwiegend geradeaus und leicht oberhalb des Horizonts gerichtet haben, sind Personen mit einer egozentrischen Navigationsstrategie in Ermangelung einer mentalen Repräsentation der Umgebung vermehrt auf visuelle Landmarken als Orientierungspunkte angewiesen und zeigen folglich mehr Augen- und Kopfbewegungen in der horizontalen Ebene.

Auch die Sakkaden, also die schnellen gerichteten Augenbewegungen, der TGA-Patienten sind zu beiden Messzeitpunkten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ausgedehnter in der horizontalen Blickrichtung. Tendenziell kam es in der Verlaufsmessung nach einigen Monaten zwar zu einem Rückgang dieses Unterschiedes, aber eine Normalisierung bzw. Angleichung an das Normkollektiv fand nicht statt (siehe Abbildung 3.8). Die vermehrten Augenbewegungen weisen ebenfalls darauf hin, dass die Patienten nach visuellen Hinweisen während der Wegfindung suchten.

Die vorliegende Arbeit liefert damit neue Erkenntnisse zum klinischen Erscheinungsbild der transienten globalen Amnesie. Die Betroffenen leiden folglich neben dem Hauptsymptom, der Störung des deklarativen Gedächtnisses, ebenso unter relevanten und messbaren Raumorientierungsstörungen, insbesondere der allozentrischen Navigation. Die signifikanten Navigationsdefizite in der postakuten Phase scheinen sich zwar im Verlauf abzuschwächen, aber nicht vollständig an die gesunden Kontrollen anzugleichen. Weitere Studien mit mehr Patienten sind notwendig, um die Ergebnisse zu überprüfen.

Bemerkenswert an unseren Ergebnissen war, dass eine mit der TGA-assoziierte, zeitlich limitierte und vorübergehende hippocampale Dysfunktion auch noch nach Monaten - bei zwar deutlichen Besserungstendenzen - weiterhin allozentrische Navigationsdefizite zurückließ. Darüber, dass Funktionsstörungen postakut für gut eine Woche bestehen bleiben, ist man sich in der Literatur weitgehend einig. Bezüglich der langfristigen Effekte der transienten globalen Amnesie herrscht allerdings weiterhin Uneinigkeit in der Fachwelt. Anhaltende kognitive Defizite bei TGA-Patienten, wie die hier gefundenen, werden immer wieder von Autoren präsentiert. Ihre Studien fanden Schwächen im verbalen und nonverbalen Langzeitgedächtnis beziehungsweise in der verbalen Flüssigkeit

und dem episodischen Gedächtnis bei Patienten sechs Monate bis mehr als drei Jahre nach ihrem Gedächtnisausfall (Hodges u. Oxbury, 1990; Borroni u. a., 2004; Guillery-Girard u. a., 2006; Noël u. a., 2011). Andere Studien fanden allerdings keinerlei langfristige Beeinträchtigung der Kognition (Bartsch u. a., 2006; Uttner u. a., 2007; Bartsch u. a., 2008).

Wegen widersprüchlicher Studienergebnisse bleibt der Zweifel, ob die Erkrankung als vollkommen gutartig beschrieben werden kann. Möglicherweise werden die Patienten nicht lang genug beobachtet, als dass ein Effekt auftritt. Borroni u. a. (2004) beschrieben ein vermehrtes Auftreten einer milden kognitiven Einschränkung mehrere Jahre nach dem akuten Gedächtnisverlustes. Es könnte also sein, dass Patienten in den ersten Monaten normwertig in neurophysiologischen Tests abschneiden, aber eine Prädisposition für eine Demenz besteht (Jäger u. a., 2009a). Eventuell werden Studien, die keine langfristigen Unterschiede finden, weniger häufig publiziert, so dass ein falscher Eindruck entsteht. Es sind folglich noch weitere wissenschaftliche Arbeiten - vor allem Langzeitstudien - nötig, um die Prognose der TGA eindeutig festlegen zu können.

Nichtsdestoweniger spricht für die Beibehaltung der Annahme der Gutartigkeit, dass es sich bei den von manchen Autoren beschriebenen Differenzen in der neurophysiologischen Testung um subklinische Effekte handelte, die den Betroffenen oder ihren Angehörigen meist nicht auffielen. Auf Nachfrage gaben die Mehrheit der untersuchten TGA-Patienten eine leichte Schwäche der Orientierung in ungewohnter Umgebung an, die aber keine besondere Einschränkung der täglichen Lebens zu sein schien. Wahrscheinlich ist das räumliche Langzeitgedächtnis für gewohnte Umgebungen noch intakt, während in einer neuartigen, bis dato unbekannten Umgebung nicht-allozentrische, extrahippocampale Navigationsstrategien versuchen, das Defizit zu kompensieren.

4.2 Hirnaktivierungen/Hirnnetzwerke und Zelltypen

Das beobachtete Navigationsdefizit von TGA-Patienten und die deutliche Abhängigkeit von visuellen Orientierungspunkten in der Umgebung deuten darauf hin, dass die Patienten anscheinend nicht in der Lage waren, die von O’Keefe und Nadel (1978) aufgrund ihrer zellulären Grundlagenforschung mittels hippocampaler in vivo Ableitungen postulierte mentale Raumrepräsentation im Sinne einer kognitiven Karte der Umgebung (*cognitive map theory*) auszubilden wie die Normalpersonen. Somit kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass - angesichts bereits wieder normalisierter Gedächtnisleistungen sowie auch exekutiver und visuokonstruktiver Funktionen bei den TGA-Patienten zum Zeitpunkt der ersten Messung im postakuten Stadium (24-72 h) - die noch vorhandenen allozentrischen Navigationsdefizite als klinisch relevantes, da sensitives und spezifisches Symptom einer TGA angesehen werden können. Zudem lässt sich in einer allgemeineren Betrachtung die Hypothese ableiten, dass eine gestörte mentale Raumrepräsentation als ein Kernsymptom der hippocampalen Dysfunktion eingeordnet werden kann. Im Umkehrschluss wiederum bedeutet dies, dass die mentale Raumrepräsentation (*cognitive map*) eine kognitive Kernfunktion des Hippocampus darstellt.

Packard und McGaugh (1996) entdeckten, dass Ratten nach gezielter artifizieller Inaktivierung des Hippocampus mit einer Lidocain-Injektion im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe mit aktivem Hippocampus zu keiner allozentrischen Navigationsweise mehr fähig waren, sofern dies tierexperimentiell mittels modellhafter, auf Futterbelohnung basierender Navigationsexperimente untersucht werden kann. Auf ähnliche Weise sind vermutlich TGA-Patienten, deren Hippocampus Tage bzw. Monate nach dem Ereignis Funktionsstörungen aufweist, gezwungen, auf die egozentrische Navigation zurückzugreifen. Dazu passen auch die mittels PET-Bildgebung in der postakuten Phase

erhobenen Befunde mit einer vermehrten Aktivierung des extrahippocampalen Navigationsnetzwerkes, insbesondere also des retrosplenialen Kortex, posterior parietalen Kortex, (prä)frontaler Hirnregionen sowie Kleinhirns (siehe Abbildung 3.2). Die Mehraktivierung des posterioren parietalen Kortex könnte das verstärkte Abschätzen von Entfernungen und Richtungen beim Erlernen der Route widerspiegeln (Berthoz, 1997; Burgess, 2008; Schindler u. Bartels, 2013). Der stärkere Metabolismus im präfrontalen Kortex könnte auf seine Bedeutung bezüglich der Planung neuer Routen und bezüglich der kognitiven Kontrolle während der Navigation, vor allem an Kreuzungen, zurückzuführen sein (Spiers, 2008; Janzen u. Jansen, 2010; Javadi u. a., 2017). Die vermehrte Aktivierung des retrosplenialen Kortex könnte bedeuten, dass die Patienten versuchten die egozentrischen Informationen in eine allozentrische kognitive Karte zu überführen (Maguire, 2001b; Byrne u. a., 2007). Alexander und Nitz (2015) zeigten, dass im retrosplenialen Kortex wie im Hippocampus eine kognitive Karte erstellt werden kann, die aber ohne reine Orts-spezifische *place cells* weniger detailreich ausfällt. Mit dieser detailärmeren kognitiven Karte könnte es den TGA-Patienten gelungen sein, auf den allozentrischen Routen nicht komplett verloren zu gehen. Jedoch scheint der Aufbau einer detailreichen und vollständigen mentalen Repräsentation der Umgebung ohne einen intakten Hippocampus nicht möglich zu sein, was man aus einer im Vergleich zum Normkollektiv defizitären allozentrischen Routenleistung sowie vor allem auch einer reduzierten Verwendung von Abkürzungen herleiten kann. Die beobachtete verstärkte Aktivierung im Kleinhirn lässt sich zum einen auf die Rolle des präfrontalen-zerebellaren Netzwerks bei der Entscheidungsfindung und Routenplanung zurückführen (Schmahmann u. Sherman, 1998). Zum anderen könnte es eine Aktivierung des hippocampalen-zerebellären Netzwerk reflektieren, das für das egozentrische Erlernen von Routen anhand einer Abfolge von Sequenzen relevant ist (Babayan u. a., 2017).

Auffällig ist außerdem der festgestellte verstärkte Glukose-Metabolismus im rechten anterioren Hippocampus während der Navigation. Eine Erklärung wäre eine erhöhte Neuroplastizität und neuronale Reorganisation im Zuge der erlittenen funktionalen Schädigung des Hippocampus durch die TGA (Kornblum u. a., 2000). Denkbar wäre auch ein unspezifisches Phänomen als Ausdruck einer generalisierten Mehraktivierung. Die bestehende Fachliteratur zu den Hirnaktivierungsmustern bei einer akuten TGA (entweder mittels HMPAO-SPECT oder FDG-PET) ergibt ein sehr heterogenes Bild mit teilweise deutlichen Minderaktivierungen hin zu Mehraktivierungen (Laloux u. a., 1992; Jovin u. a., 2000; LaBar u. a., 2002; Guillery-Girard u. a., 2004; Bartsch u. Deuschl, 2010). Ein plausibler Erklärungsansatz hierfür könnten die unterschiedlichen Messzeitpunkte in den jeweiligen Studien sein. Denn angesichts der zeitlichen Dynamik der TGA mit nur kurzen amnestischen Episoden für wenige Stunden ist zu postulieren, dass während dieser Akutphase ein Hypometabolismus vorliegt, während bei Rückbildung der amnestischen Episode dieser schon nach wenigen Stunden in einen passageren Hypermetabolismus übergeht. Andererseits wäre auch vorstellbar, dass in Folge einer TGA-bedingten Funktionsstörung mit oft auch kleinen DWI-Läsionen der CA1-Region, also der kritischen Region für die mentale Raumrepräsentation, da dort die Mehrzahl der Orts-spezifischen Zellen (*place cells*) liegt, eine intrahippocampale Kompensation durch die Rekrutierung anderer hippocampaler neuronaler Netzwerke stattfindet und dies schließlich insgesamt zu einer Mehraktivierung des Hippocampus führt. Dies lässt sich mittels PET-Bildgebung leider nicht räumlich auflösen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen also die entscheidende Rolle des Hippocampus bei der allozentrischen Navigation. TGA-Patienten können wegen einer Störung im Hippocampus nicht so flexibel navigieren wie Normalpersonen und greifen häufiger auf die egozentrische Strategie zurück. Diese Resultate können auf verschiedene Weise interpretiert werden und so die verschiedenen

Theorien bezüglich der hippocampalen Rolle bei Gedächtnis und Navigation unterstützen. Erstens könnte die fehlende Verwendung der allozentrischen Strategie - wie schon oben beschrieben - das Korrelat einer beeinträchtigten mentalen Raumrepräsentation (*cognitive map*) nach O'Keefe und Nadel (1978) sein, worauf auch die anderen kognitiven Defizite bei TGA zurückgeführt werden können.

Zweitens ist es ebenso möglich, dass die Funktionsstörung im Hippocampus die Ortszellen betrifft, die dann im Gedächtnisraum nach Eichenbaum u.a. (1999) nicht mehr als Knotenzellen dienen können. Dies hätte eine schlechtere kognitive Verbindung der in der Exploration gelernten Strecken zur Folge, so dass bei der allozentrischen Route nicht mehr so flexibel wie bei Normalpersonen auf eine andere Reihenfolge reagiert werden kann. Es könnten auch andere Arten der für die Theorie wichtigen Knotenzellen gestört sein, was die Schwäche des deklarativen Gedächtnis bei TGA erklären würde. Zur Überprüfung dieser Theorie wäre eine Entdeckung anderer - bisher nur postulierter - Knotenzellen notwendig.

Drittens wäre es gleichermaßen denkbar, dass eine andere bzw. weitere spezifische kognitive Funktionen des Hippocampus wie die Szenen-Rekonstruktion nach Hassabis u.a. (2007) oder die Selbst-Projektion nach Buckner und Carroll (2007) gestört sind. Damit wäre eine Navigation von neuen Startpunkten ebenso unmöglich wie die lebhaftige Erinnerung an vergangene Episoden. Diese Hypothesen ließen sich mit Hilfe einer Untersuchung der Grenzerweiterung bzw. der Prospektion von TGA-Patienten akut oder postakut prüfen.

Analog zu den Ergebnissen von Bartsch u.a. (2010) konnte eine positive Korrelation zwischen der Dauer der TGA-Episode und dem Navigationsdefizit in der Form festgestellt werden, dass eine längere amnestische Phase, sprich eine längere hippocampale Dysfunktion, mit deutlicheren allozentrischen Navigationsdefiziten einherging. Ein Zusammenhang zwischen der Amnesiedauer und einem persistierenden Gedächtnisdefizit in der Erholungsphase ca. 24 Stunden nach der TGA-Episode wurde ebenfalls von Noël u.a. (2011) beschrieben. Im Gegensatz zur Arbeit von Bartsch u.a. (2010) konnte kein Zusammenhang zwischen der im diffusionsgewichteten MRT ermittelten Ausdehnung der hippocampalen Läsionen bzw. dem Läsionsort und dem Navigationsdefizit festgestellt werden. Bezüglich der Läsionsgröße und des Läsionsortes als Faktor für ein persistierendes kognitives Defizit gibt es wenige Untersuchungen. In einer anderen Studie aus der Arbeitsgruppe von Bartsch konnte kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer persistierenden subklinischen Amnesie und der Läsionsgröße gefunden werden (Bartsch u. a., 2011).

Die beobachtete Korrelation zwischen Navigationsdefizit und höherem Lebensalter deckt sich mit den Erkenntnissen vorangegangener Studien (Kirsic, 2000; Driscoll u. a., 2005; Mahmood u. a., 2009; Harris u. Wolbers, 2012; Irving u. a., 2018). Vor allem beim Verwenden der allozentrischen Strategie zeigten ältere gesunde Probanden Defizite, weswegen sie eher egozentrische Strategien nutzten, wenn sie zwischen beiden Navigationsstrategien frei auswählen können (Rodgers u. a., 2012; Bohbot u. a., 2012; Gazova u. a., 2013). Es ist zu diskutieren, ob bei älteren TGA-Patienten die umschriebene bzw. schwerpunktmäßige Dysfunktion der CA1-Region des Hippocampus in Folge einer im Alter physiologisch abnehmenden Neuronen- und Axondichte innerhalb des Hippocampus schlechter intrahippocampal sowie durch eine Abnahme der Neuronen- und Axondichte auch in Hirnregionen außerhalb des Hippocampus (wie vor allem auch dem RSC) nicht ausreichend gut kompensiert werden kann (Schuff u. a., 1999). Als Folge zeigen sich kognitive Ausfälle wie bei der Navigation deutlicher.

Die Basischarakteristika unseres hier untersuchten TGA-Kollektivs sind sehr ähnlich zu denen, die Quinette u.a. (2006) in ihrem Review gefunden haben. Lediglich die Zahlen bezüglich der

auslösenden Faktoren unterscheiden sich, was womöglich daran liegt, dass in der vorliegenden Arbeit nicht gezielt danach gefragt wurde.

Mittels unserem Navigationsparadigma ließen sich weder innerhalb der TGA- noch der Normgruppe Geschlechts-spezifische, statistisch signifikante Unterschiede in der Navigationsleistung feststellen (Zwergal u. a., 2015). Damit widerspricht diese Arbeit den Resultaten mehrerer Studien, die einen Geschlechterunterschied bei der Navigation fanden (Astur u. a., 1998; Driscoll u. a., 2005; Cánovas u. Cimadevilla, 2011). Dieser Widerspruch kann allerdings auf die unterschiedliche Methode zurückzuführen sein, denn die aufgeführten Arbeiten verwendeten ausschließlich das virtuelle MORRIS WATER MAZE TASK oder ein ähnliches Paradigma. Das macht die Vergleichbarkeit schwierig. Darüber hinaus kann ein bestimmter Versuchsaufbau die Verwendung einer bestimmten Strategie begünstigen, während gleichzeitig unterschiedliche Präferenzen zwischen den Geschlechtern bezüglich der Strategie bestehen: Frauen bevorzugen die Navigation anhand von Landmarken, wobei Männer sich mit Hilfe von Landmarken und der Geometrie des Raumes orientieren (Sandstrom u. a., 1998; Schöberl u. a., 2013). Wie Astur u. a. (2004) zeigten, entscheidet die Wahl des Navigationsexperiments mit, ob ein Unterschied gefunden wird oder nicht. Ihre Studie bestätigte die Ergebnisse der anderen Autoren im vMWM und in dem Rotationstest, konnte aber für das virtuelle Speichenlabyrinth keine Geschlechterunterschiede feststellen.

Bei 61,1 % der Patienten wurden Diffusionsstörungen im Hippocampus im DWI entdeckt. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus anderen Studien, in denen bei Einsatz adäquater MR-Sequenzen (dünn-schichtige DWI und FLAIR-Sequenzen axial und koronar) sowie Wahl eines geeigneten Messzeitpunktes (24-72h nach Symptombeginn) in mehr als 80% der TGA-Patienten eine punktförmige DWI-Läsion im Hippocampus nachweisbar ist (Strupp u. a., 1998; Sedlacek u. a., 2004; Jäger u. a., 2009b; Choi u. a., 2012). Dass in unserer Studie - wie auch in den meisten anderen Studien zu TGA-Patienten - dieser Prozentsatz mit 61.1 % leicht darunter liegt, lässt sich schlüssig dadurch erklären, dass einige TGA-Patienten im klinischen Alltag ihre MRT-Untersuchung bereits vor dem optimalen Zeitfenster von 24 bis 72 Stunden nach Symptombeginn erhielten (Bartsch u. a., 2007). Alle sieben Patienten mit unauffälligem DWI gingen noch am Tag der TGA-Attacke (einer) oder am darauffolgenden zur Kernspintomographie (sechs). Bei zwei von diesen fiel das Gedächtnis am Abend aus, so dass keine 24 Stunden bis zur Untersuchung vergangen sind. Bei den restlichen vier ist der Zeitpunkt der Attacke nicht ausreichend dokumentiert worden, so dass keine genauere Aussage über die Zeitspanne getroffen werden kann. Nach Ryoo u. a. (2011) steigt die Detektionsrate von Diffusionsstörungen von 34 % in den ersten sechs Stunden auf 62 % in den Stunden 6 bis 12 auf 67 % von 12 bis 24 Stunden. Es ist davon auszugehen, dass bei den meisten Patienten mehr als 24 Stunden zwischen Gedächtnisausfall und MR-Bildgebung vergangen ist. Ein längeres Zuwarten bei den Patienten ohne Diffusionsstörung hätte vielleicht noch eine Auffälligkeit zu Tage gefördert. Vielleicht hätte auch der Einsatz geringerer Schichtdicke oder eines stärkeren Magnetfeldes zu einer höheren Detektionsrate geführt. Statistisch wurde allerdings kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Läsion festgestellt, so dass dies kein relevanter Kofaktor zu sein scheint.

4.3 Limitationen

Ein Vorteil der in anderen Studien zur Raumorientierung beim Menschen verwendeten „virtuellen Umgebungen“ (*virtual reality*, VR) ist vor allem darin begründet, dass solche VR-basierten Navigationsexperimente unter sehr gut standardisierten Bedingungen durchgeführt werden können, spezifische Navigationsparameter gezielt untersucht werden können und durch die Applikation

einer simultanen funktionellen MRT-Bildgebung (fMRT) des Gehirns das zerebrale Navigationsnetzwerk in guter räumlicher Auflösung dargestellt werden kann. Dafür muss allerdings die gleiche VR benutzt werden. Eine oft verwendete VR-Applikation ist eine an Menschen adaptierte Version der MORRIS WATER MAZE TASK, das ursprünglich von Morris (1981) als reales Experiment zur Untersuchung der Navigationsfähigkeit und des räumlichen Gedächtnisses bei Ratten eingeführt wurde. Die Nager wurden in einem runden Wasserbad ausgesetzt und sollten eine Plattform finden, die nicht sichtbar unter der Wasseroberfläche versenkt wurde. Nach einigen Versuchen schafften es die Versuchstiere, die nicht sichtbare Plattform genauso schnell zu erreichen wie eine Kontrollgruppe eine gut sichtbare Plattform. Sie hatten sich den die exakte Lokalisation der Plattform im Wasserbad eingeprägt. Morris (1984) zeigte diesen Lerneffekt außerdem dadurch, dass er nach 20 erfolgreichen Durchgängen den Ort des unsichtbaren Sockels veränderte. Die Tiere suchten lange in dem Quadranten, in dem er sich ursprünglich befand, bevor sie im restlichen Pool suchten. Mit dieser Methode wurden von verschiedenen Forschungsgruppen Ratten mit Hippocampusläsionen getestet und dabei Variationen des Experiments durch Rotation des Bads oder ähnlichem ausprobiert (Morris u. a., 1982; Sutherland u. a., 1983; Morris u. a., 1990; Moser u. a., 1993). In den letzten Jahrzehnten wurde eine VR-basierte Version dieses Navigationsexperimentes für Menschen entwickelt, um so verschiedene Patientenkollektive im Vergleich zu gesunden Normalpersonen zu untersuchen (Astur u. a., 1998, 2002, 2004; Broadbent u. a., 2004; Driscoll u. a., 2005; Bartsch u. a., 2010b; Fajnerová u. a., 2014). Eine Spezies-übergreifende Validierung dieses Paradigmas konnte nachgewiesen werden (Schoenfeld u. a., 2010).

Trotz guter Erfahrungen mit der Methode und Fortschritten in der Qualität der virtuellen Welt in Bezug auf Auflösung und Realitätsnähe bleibt ein sehr relevanter und daher stets zu bedenkender Nachteil VR-basierter Navigationsexperimente bestehen: Die Gewichtung der sensorischen Information in VR-basierten Navigationsparadigmen ist sehr ungleich zu Gunsten der visuellen Information, während vestibuläre, somatosensorische und motorisch-efferente Signale im Vergleich zur realen Navigation, wie wir sie alltäglich durchführen, deutlich unterrepräsentiert sind (Berthoz, 1997; Taube u. a., 2013). Wie in der Einleitung beschrieben, erhalten Orts-spezifische *place cells* und Kopfrichtungszellen (*head direction cells*) viele Afferenzen aus dem vestibulären und propriozeptiven System (Stackman u. a., 2002; Taube, 2007; Chen u. a., 2013). Wie wichtig das vestibuläre System für die Raumorientierung und Navigation ist, zeigen Studien an Patienten mit bilateraler Vestibulopathie (BVP), die sowohl in realer als auch virtueller Umgebung signifikante Navigationsdefizite aufweisen (Brandt u. a., 2005; Zwergal u. a., 2011). Bei nachgewiesener Hippocampusatrophie um ca. 15-20% geht man bei den BVP-Patienten ebenfalls von einer hippocampal bedingten Navigationsstörung aus in Folge einer sensorisch-vestibulären Deprivation (Stackman u. a., 2002; Brandt u. a., 2005). Man weiß nämlich sehr gut aus Tierexperimenten, dass es mindestens drei Signalwege vom Vestibularorgan zum Hippocampus gibt und eine vestibuläre Deafferenzierung im Tiermodell auch zu einer Veränderung der hippocampalen Zytoarchitektur und Konnektivität führt (Smith, 1997; Zheng u. a., 2003). Ruddle u. a. (2011) stellten ebenfalls die Notwendigkeit der sensorischen Informationen in den Vordergrund. In ihrer Arbeit entdeckten sie, dass Patienten, die während der virtuellen Navigation auf einem Laufband gingen, signifikant besser abschnitten als solche, die sich nicht bewegten.

Das hier verwendete Navigationsparadigma in realer Umgebung ist ein multisensorisches Paradigma und daher sehr nah an unseren alltäglichen Navigationsaufgaben angelehnt. Hingegen besteht der Nachteil, dass es in einer realen Untersuchungsumgebung schwierig ist, ausschließlich die ego- oder allozentrische Navigation zu testen. Die in der vorliegenden Arbeit gewählte Methode

bemüht sich, die Konzepte vorangegangener Studien in virtueller Realität bezüglich unterschiedlicher Navigationsstrategien so gut es geht zu übernehmen, kann aber letztlich nur eine Annäherung bleiben (Epstein u. Vass, 2014; Ekstrom u. a., 2014).

Außerdem ist die geringere Kontrolle ein Nachteil der realen Umgebung. Es kam vor, dass Landmarken verändert wurden, so dass nicht alle Probanden in der exakt gleichen Umgebung getestet wurden. Es handelte sich aber immer um kleinere Veränderungen wie das Verrücken von Möbeln oder das Umhängen von Bildern oder Schildern, so dass es keinen Einfluss auf das Ergebnis haben sollte.

Wie auch immer man die Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden bewertet, fest steht, dass ihre Ergebnisse nicht ohne Weiteres vergleichbar sind. Die Vergleichbarkeit zwischen Studien wird unabhängig vom gewählten Navigationsparadigma auch davon beeinflusst, ob die Probanden vertraut mit der Umgebung sind oder sie erst während oder kurz vor dem Versuch lernen (Boccia u. a., 2014).

Bei den meisten Studien über die Navigations- oder Gedächtnisfunktion beim Menschen handelte es sich entweder um Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung oder um Läsionsstudien. Obwohl man mit fMRT oder PET gut die Aktivität einer bestimmten Hirnregion anschaulich machen kann, ist bei der Beurteilung der Ergebnisse und beim Vergleich zwischen Studien Vorsicht geboten. Eine funktionelle Magnetresonanztomographie vergleicht den zu untersuchenden Zustand immer mit einem Grundzustand, der vorher festgelegt werden muss, aber zwischen Studien unterschiedlich sein kann. Die Wahl des Grundzustandes beeinflusst das Ergebnis. Darüber hinaus zeigt eine vermehrte Aktivierung lediglich eine Korrelation, doch keine Kausalität an. Eine Hirnregion könnte wegen etwas anderem als der Erfüllung der gestellten Aufgabe aktiviert sein (Squire u. a., 2004). Läsionsstudien können tatsächlich beweisen, ob das zerstörte Areal für die Lösung einer Aufgabe notwendig ist. Das Problem bei dieser Art von Untersuchung ist, dass sich der Schaden häufig nicht genau an Regionengrenzen hält. Die Arbeitsgruppe von Squire zweifelte wegen dieser Ungenauigkeit die Ergebnisse anderer Autoren an (Squire u. Bayley, 2007). Der Vorteil bei der Untersuchung an TGA-Patienten ist, dass die Störungen - nach aktuellem Erkenntnisstand - auf den Hippocampus begrenzt sind, so dass sich Läsionsstudien mit diesen Patienten gut durchführen lassen (Bartsch u. Deuschl, 2010).

Eine Schwäche der vorliegenden Arbeit, die sich jedoch bei jeder Untersuchung von TGA-Patienten stellt, ist der fehlende Referenzwert vor dem Ereignis (Hodges u. Ward, 1989). Es ist möglich, dass die Patienten schon vor dem akuten Gedächtnisausfalls kognitive Defizite hatten und schlecht navigieren konnten, dass sie gerade wegen dieser Schwäche anfällig für die Erkrankung waren. Keiner der untersuchten TGA-Patienten gab allerdings eine vorbestehende Schwäche der räumlichen Orientierung oder Gedächtnisprobleme an. Nach den bisherigen Kenntnissen über die TGA ist ebenfalls davon auszugehen, dass die geistigen Fähigkeiten der Patienten vor der TGA mit denen der Normalbevölkerung vergleichbar sind. Zumal die Diagnose- und damit die Einschlusskriterien vieler Studien bestehende neurologische Defizite ausschließen (Sander, 2017).

Darüber hinaus kann man die geringe Teilnehmerzahl der Studie kritisieren. 18 postakute Patienten von denen nur 13 zur Verlaufsuntersuchung erschienen. Die Kontrollgruppe bestand lediglich aus 12 Patienten.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Navigation ist eine grundlegende Fähigkeit des Menschen. Sie kann in eine egozentrische Navigation, bei der die eigene Position als absoluter Bezugspunkt dient, und eine allozentrische, bei der die räumliche Beziehung von zwei Punkten unabhängig von der eigenen Person richtig eingeschätzt wird, unterteilt werden. Seit der Entdeckung der Orts-spezifischen *place cells* durch O'Keefe und Dostrovsky (1971) wird angenommen, dass der Hippocampus eine Schlüsselrolle in der allozentrischen Navigation inne hält. Daneben wird der Hippocampus seit Scoville und Milner (1957) als wichtiges Areal in der Verarbeitung von Gedächtnisinhalten angesehen. Eine Schädigung an dieser Stelle führt zur retro- und anterograden Amnesie, die ebenfalls das führende Symptom der transienten globalen Amnesie (TGA) ist. Strupp u.a. (1998) entdeckten als erste das neurologische Korrelat der Amnesie bei TGA: Im diffusionsgewichteten Bild einer Magnetresonanztomographie fanden sie punktförmige Hyperintensitäten in der CA1-Region des Hippocampus. Der Funktionsausfall ist also auf dieses Areal beschränkt, in dem sich auch die Orts-spezifischen Zellen befinden. Daher ist es naheliegend anzunehmen, dass neben dem Gedächtnis auch die Navigationsfähigkeit bei der TGA beeinträchtigt ist. Diese Arbeit hat zum Ziel die Navigationsfähigkeit von TGA-Patienten postakut, also in den ersten Tagen nach dem Gedächtnisausfall, und im mehrmonatigen Verlauf zu untersuchen mit besonderem Augenmerk auf Unterschiede zwischen ego- und allozentrischer Navigation bezüglich eines möglichen Defizits oder eines veränderten Navigationsverhaltens. Außerdem untersucht die vorliegende Arbeit mögliche Unterschiede im Glukose-Metabolismus während der Navigation von TGA-Patienten und gesunden Probanden.

Zu diesem Zweck wurden 18 TGA-Patienten untersucht. Als Vergleichsgruppe dienten zwölf gesunde Probanden. Bei der Untersuchung wurden den Teilnehmer im ersten Schritt, der Exploration, fünf Bilder gezeigt, die in eine für sie unbekannte Umgebung aufgehängt wurden. In der zweiten Phase, der Navigationsphase, sollten sie diese dann von alleine wiederfinden, wofür sie zehn Minuten Zeit bekamen. Dabei waren die ersten fünf Ziele in der gleichen Abfolge wie während der Exploration angeordnet und repräsentierten damit eine egozentrische Navigation. Die folgenden Ziele waren in pseudorandomisierter Reihenfolge angeordnet, so dass man Routen neu zusammensetzen musste und gegebenenfalls eine Abkürzung nutzen konnte. Dieser Abschnitt der Suche wurde als allozentrische Route bezeichnet. Während der Untersuchung trugen alle Teilnehmer ein Kopfkamera-System, die EYESEECAM, das Videos der Augen und von der Umgebung vor ihnen aufzeichnete. Aus den Videos der Augen konnte mithilfe von Computerprogrammen für jede einzelne Fixation, die der Proband während der Untersuchung machte, der genaue Ort eingetragen und ihr ein fixiertes Objekt zugeordnet werden. Zusätzlich dazu erhielten die Patienten eine neuropsychologische Testung mit der CERAD-Plus-Testbatterie sowie eine MR-Untersuchung mit Diffusionsgewichtung. Acht TGA-Patienten erhielten außerdem eine Positronen-Emissionstomographie mit [^{18}F]-Fluorodesoxyglukose.

Im postakuten Stadium machten die TGA-Patienten trotz normalisierter Gedächtnisfunktion signifikant mehr Fehler bei der Navigation als die gesunden Kontrollen, während sie im mehrmonatigen Verlauf noch eine Tendenz zur höheren Fehlerrate zeigten. Durch genauere Betrachtung der Navigation während ego- und allozentrischer Navigation zeigte sich, dass die Defizite ausschließlich während der allozentrischen Navigation auftraten und die egozentrische Navigation nicht beeinträchtigt war (siehe Abbildung 3.3). In detaillierter Analyse fiel eine signifikante Erhöhung der Fixationen auf spezifische Landmarken von TGA-Patienten während der allozentrischen Route im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten waren die TGA-

Patienten also verstärkt auf diese Landmarken als Orientierungshilfen angewiesen. Außerdem nutzten TGA-Patienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten die Abkürzung signifikant seltener (siehe Abbildung 3.6).

Es korrelierten die TGA-Dauer und das Alter mit der Navigationsleistung (siehe Abbildung 3.4). Im PET konnte bei den TGA-Patienten im Vergleich zu gesunden Teilnehmern eine erhöhte Aktivität im rechten anterioren Hippocampus sowie extrahippocampal im bilateralen retrosplenialen, im parietalen und mesiofrontalen Kortex und im Nucleus dentatus des Kleinhirns nachgewiesen werden (siehe Abbildung 3.2).

Zusammengefasst ergänzen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die bestehenden Erkenntnisse über die transiente globale Amnesie bezüglich der Gedächtnisfunktion um persistierende Defizite in der Navigationsfähigkeit. Die Erkrankung stellt somit ein gutes Modell zur Analyse der hippocampalen Kernfunktion beim Menschen dar. Da trotz normalisierter Testergebnisse in der CERAD-Plus-Testbatterie in dieser Arbeit ein hippocampales Defizit in Form einer allozentrischen Navigationsstörung detektiert werden konnte, scheint eine Untersuchung der Raumnavigation unter realen Bedingungen sensitiver als die bislang verwendeten neuropsychologischen Tests Minderfunktionen des Hippocampus anzuzeigen. Das bedeutet, dass eine solche Untersuchung zur besseren Diagnosestellung einer demenziellen Entwicklung im Frühstadium, insbesondere bei beginnender Alzheimer-Erkrankung und sogenanntem *amnesic mild cognitive impairment* (aMCI), eingesetzt werden könnte. Hierfür sollte in zukünftigen Studien an aMCI-Patienten die Sensitivität und Spezifität der Navigationstests im Vergleich zu neuropsychologischen Testbatterien untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

Literatur

- [Ahn u. a. 2011] AHN, Shin ; KIM, Won ; LEE, Y-S ; KIM, Won Y. ; LEE, Jae H. ; OH, Bum J. ; LIM, Kyoung S.: Transient global amnesia: seven years of experience with diffusion-weighted imaging in an emergency department. In: *European neurology* 65 (2011), Nr. 3, S. 123–128
- [Alberici u. a. 2008] ALBERICI, Elisa ; PICCHIECCHIO, Anna ; CAVERZASI, Eduardo ; FARINA, Lisa M. ; PERSICO, Alessandra ; CAVALLINI, Anna ; BASTIANELLO, Stefano: Transient global amnesia: hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities. In: *Functional neurology* 23 (2008), Nr. 3, S. 149
- [Alexander u. Nitz 2015] ALEXANDER, Andrew S. ; NITZ, Douglas A.: Retrosplenial cortex maps the conjunction of internal and external spaces. In: *Nature neuroscience* 18 (2015), Nr. 8, S. 1143
- [Astur u. a. 1998] ASTUR, Robert S. ; ORTIZ, Maria L. ; SUTHERLAND, Robert J.: A characterization of performance by men and women in a virtual Morris water task: A large and reliable sex difference. In: *Behavioural brain research* 93 (1998), Nr. 1, S. 185–190
- [Astur u. a. 2002] ASTUR, Robert S. ; TAYLOR, Laughlin B. ; MAMELAK, Adam N. ; PHILPOTT, Linda ; SUTHERLAND, Robert J.: Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. In: *Behavioural brain research* 132 (2002), Nr. 1, S. 77–84
- [Astur u. a. 2004] ASTUR, Robert S. ; TROPP, Jennifer ; SAVA, Simona ; CONSTABLE, R. T. ; MARKUS, Etan J.: Sex differences and correlations in a virtual Morris water task, a virtual radial arm maze, and mental rotation. In: *Behavioural brain research* 151 (2004), Nr. 1, S. 103–115
- [Ay u. a. 1998] AY, Hakan ; FURIE, Karen L. ; YAMADA, Kei ; KOROSHETZ, Walter J.: Diffusion-weighted MRI characterizes the ischemic lesion in transient global amnesia. In: *Neurology* 51 (1998), Nr. 3, S. 901–903
- [Babayan u. a. 2017] BABAYAN, Benedicte M. ; WATILLIAUX, Aurélie ; VIEJO, Guillaume ; PARADIS, Anne-Lise ; GIRARD, Benoît ; ROND-REIG, Laure: A hippocampo-cerebellar centred network for the learning and execution of sequence-based navigation. In: *Scientific reports* 7 (2017), Nr. 1, S. 17812
- [Baddeley 2000] BADDELEY, Alan: The episodic buffer: a new component of working memory? In: *Trends in cognitive sciences* 4 (2000), Nr. 11, S. 417–423
- [Baracchini u. a. 2012] BARACCHINI, C. ; TONELLO, S. ; FARINA, F. ; VIARO, F. ; ATZORI, M. ; BALLOTTA, E. ; MANARA, R.: Jugular Veins in Transient Global Amnesia: Innocent Bystanders. In: *Stroke* 43 (2012), jul, Nr. 9, S. 2289–2292
- [Bartsch 2013] BARTSCH, T.: Akute und transiente Gedächtnisstörungen. In: BARTSCH, Thorsten (Hrsg.) ; FALKAI, Peter (Hrsg.): *Gedächtnisstörungen*. Springer Nature, 2013, S. 110–123

- [Bartsch u. a. 2006] BARTSCH, T. ; ALFKE, K. ; STINGELE, R. ; ROHR, A. ; FREITAG-WOLF, S. ; JANSEN, O. ; DEUSCHL, G.: Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. In: *Brain* 129 (2006), sep, Nr. 11, S. 2874–2884
- [Bartsch u. a. 2008] BARTSCH, T. ; ALFKE, K. ; WOLFF, S. ; ROHR, A. ; JANSEN, O. ; DEUSCHL, G.: Focal MR spectroscopy of hippocampal CA-1 lesions in transient global amnesia. In: *Neurology* 70 (2008), mar, Nr. 13, S. 1030–1035
- [Bartsch u. a. 2010a] BARTSCH, T. ; SCHONFELD, R. ; MULLER, F. J. ; ALFKE, K. ; LELOW, B. ; ALDENHOFF, J. ; DEUSCHL, G. ; KOCH, J. M.: Focal Lesions of Human Hippocampal CA1 Neurons in Transient Global Amnesia Impair Place Memory. In: *Science* 328 (2010), jun, Nr. 5984, S. 1412–1415
- [Bartsch u. a. 2010b] BARTSCH, Th ; SCHÖNFELD, R ; MÜLLER, FJ ; ALFKE, K ; LELOW, B ; ALDENHOFF, J ; DEUSCHL, G ; KOCH, JM: Focal lesions of human hippocampal CA1 neurons in transient global amnesia impair place memory. In: *Science* 328 (2010), Nr. 5984, S. 1412–1415
- [Bartsch u. a. 2007] BARTSCH, Thorsten ; ALFKE, Karsten ; DEUSCHL, Guenther ; JANSEN, Olav: Evolution of hippocampal CA-1 diffusion lesions in transient global amnesia. In: *Annals of Neurology* 62 (2007), Nr. 5, S. 475–480
- [Bartsch u. Deuschl 2010] BARTSCH, Thorsten ; DEUSCHL, Günther: Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. In: *The Lancet Neurology* 9 (2010), Nr. 2, S. 205–214
- [Bartsch u. a. 2011] BARTSCH, Thorsten ; DÖHRING, J. ; ROHR, A. ; JANSEN, O. ; DEUSCHL, G.: CA1 neurons in the human hippocampus are critical for autobiographical memory, mental time travel, and auto-noetic consciousness. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (2011), oct, Nr. 42, S. 17562–17567
- [Bayley u. a. 2006] BAYLEY, P. J. ; HOPKINS, R. O. ; SQUIRE, L. R.: The Fate of Old Memories after Medial Temporal Lobe Damage. In: *Journal of Neuroscience* 26 (2006), dec, Nr. 51, S. 13311–13317
- [Bender 1960] BENDER, Morris B.: Single episode of confusion with amnesia. In: *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 36 (1960), Nr. 3, S. 197
- [Berli u. a. 2009] BERLI, Reto ; HUTTER, Andrea ; WAESPE, Walter ; BACHLI, Esther B.: Transient global amnesia—Not so rare after all. In: *Swiss medical weekly* 139 (2009), Nr. 19, S. 288
- [Berthoz 1997] BERTHOZ, Alain: Parietal and hippocampal contribution to topokinetic and topographic memory. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 352 (1997), Nr. 1360, S. 1437–1448
- [Bird u. a. 2012] BIRD, Chris M. ; BISBY, James A. ; BURGESS, Neil: The hippocampus and spatial constraints on mental imagery. In: *Frontiers in Human Neuroscience* 6 (2012)
- [Boccia u. a. 2014] BOCCIA, Maddalena ; NEMMI, Federico ; GUARIGLIA, Cecilia: Neuropsychology of Environmental Navigation in Humans: Review and Meta-Analysis of fMRI Studies in Healthy Participants. In: *Neuropsychology Review* 24 (2014), feb, Nr. 2, S. 236–251

- [Bohbot u. a. 2007] BOHBOT, Véronique D ; LERCH, Jason ; THORNDYCRAFT, Brook ; IARIA, Giuseppe ; ZIJDENBOS, Alex P.: Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task. In: *Journal of Neuroscience* 27 (2007), Nr. 38, S. 10078–10083
- [Bohbot u. a. 2012] BOHBOT, Veronique D. ; MCKENZIE, Sam ; KONISHI, Kyoko ; FOUQUET, Celine ; KURDI, Vanessa ; SCHACHAR, Russel ; BOIVIN, Michel ; ROBAEY, Philippe: Virtual navigation strategies from childhood to senescence: evidence for changes across the life span. In: *Frontiers in Aging Neuroscience* 4 (2012)
- [Borroni u. a. 2004] BORRONI, Barbara ; AGOSTI, Chiara ; BRAMBILLA, Cristina ; VERGANI, Veronica ; COTTINI, Elisabetta ; AKKAWI, Nabil ; PADOVANI, Alessandro: Is transient global amnesia a risk factor for amnesic mild cognitive impairment? In: *Journal of Neurology* 251 (2004), sep, Nr. 9
- [Brand u. Markowitsch 2003] BRAND, Matthias ; MARKOWITSCH, Hans J.: The principle of bottleneck structures. In: *Principles of learning and memory*. Springer, 2003, S. 171–184
- [Brandon u. a. 2013] BRANDON, Mark P. ; KOENIG, Julie ; LEUTGEB, Stefan: Parallel and convergent processing in grid cell, head-direction cell, boundary cell, and place cell networks. In: *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science* 5 (2013), dec, Nr. 2, S. 207–219
- [Brandt u. a. 2005] BRANDT, Thomas ; SCHAUTZER, Franz ; HAMILTON, Derek A. ; BRÜNING, Roland ; MARKOWITSCH, Hans J. ; KALLA, Roger ; DARLINGTON, Cynthia ; SMITH, Paul ; STRUPP, Michael: Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. In: *Brain* 128 (2005), Nr. 11, S. 2732–2741
- [Broadbent u. a. 2004] BROADBENT, N. J. ; SQUIRE, L. R. ; CLARK, R. E.: Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101 (2004), sep, Nr. 40, S. 14515–14520
- [Buckner u. Carroll 2007] BUCKNER, Randy L. ; CARROLL, Daniel C.: Self-projection and the brain. In: *Trends in Cognitive Sciences* 11 (2007), feb, Nr. 2, S. 49–57
- [Burgess 2008] BURGESS, Neil: Spatial cognition and the brain. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124 (2008), Nr. 1, S. 77–97
- [Butler u. a. 2007] BUTLER, Christopher R. ; GRAHAM, Kim S. ; HODGES, John R. ; KAPUR, Narinder ; WARDLAW, Joanna M. ; ZEMAN, Adam Z. J.: The syndrome of transient epileptic amnesia. In: *Annals of Neurology* 61 (2007), Nr. 6, S. 587–598
- [Buzsáki u. Moser 2013] BUZSÁKI, György ; MOSER, Edvard I.: Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. In: *Nature Neuroscience* 16 (2013), jan, Nr. 2, S. 130–138
- [Byrne u. a. 2007] BYRNE, Patrick ; BECKER, Suzanna ; BURGESS, Neil: Remembering the past and imagining the future: A neural model of spatial memory and imagery. In: *Psychological Review* 114 (2007), Nr. 2, S. 340–375
- [Cabeza u. Jacques 2007] CABEZA, Roberto ; JACQUES, Peggy S.: Functional neuroimaging of autobiographical memory. In: *Trends in Cognitive Sciences* 11 (2007), may, Nr. 5, S. 219–227

- [Cacucci 2004] CACUCCI, F.: Theta-Modulated Place-by-Direction Cells in the Hippocampal Formation in the Rat. In: *Journal of Neuroscience* 24 (2004), sep, Nr. 38, S. 8265–8277
- [Cánovas u. Címadevilla 2011] CÁNOVAS, M^a Rosa ; CÍMADEVILLA, José M.: Sexual orientation and spatial memory. In: *Psicothema* 23 (2011), Nr. 4, S. 752–758
- [Caplan 1990] CAPLAN, Louis R.: Transient global amnesia: Characteristic features and overview. In: MARKOWITSCH, Hans J. (Hrsg.): *Transient Global Amnesia and Related Disorders*. Hogrefe & Huber Publishers, 1990, S. 15– 27
- [Cejas u. a. 2009] CEJAS, C. ; CISNEROS, L. F. ; LAGOS, R. ; ZUK, C. ; AMERISO, S. F.: Internal Jugular Vein Valve Incompetence Is Highly Prevalent in Transient Global Amnesia. In: *Stroke* 41 (2009), nov, Nr. 1, S. 67–71
- [Chan u. a. 2012] CHAN, Edgar ; BAUMANN, Oliver ; BELLGROVE, Mark A. ; MATTINGLEY, Jason B.: From objects to landmarks: the function of visual location information in spatial navigation. In: *Frontiers in psychology* 3 (2012), S. 304
- [Chen u. a. 2013] CHEN, Guifen ; KING, John A. ; BURGESS, Neil ; O’KEEFE, John: How vision and movement combine in the hippocampal place code. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110 (2013), Nr. 1, S. 378–383
- [Chen u. a. 1999] CHEN, Sien T. ; TANG, Lok M. ; HSU, Wen C. ; LEE, Tsong H. ; RO, Long S. ; WU, Yih R.: Clinical features, vascular risk factors, and prognosis for transient global amnesia in Chinese patients. In: *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 8 (1999), Nr. 5, S. 295–299
- [Choi u. a. 2012] CHOI, B. S. ; KIM, J. H. ; JUNG, C. ; KIM, S. Y.: High-Resolution Diffusion-Weighted Imaging Increases Lesion Detectability in Patients with Transient Global Amnesia. In: *American Journal of Neuroradiology* 33 (2012), apr, Nr. 9, S. 1771–1774
- [Chung u. a. 2009] CHUNG, Yong A. ; JEONG, Jaeseung ; YANG, Dong W. ; KANG, Bong-Joo ; KIM, Sung H. ; CHUNG, Soo K. ; SOHN, Hyung S. ; PETERSON, Bradley S.: A Tc-99m SPECT study of regional cerebral blood flow in patients with transient global amnesia. In: *Neuroimage* 47 (2009), Nr. 1, S. 50–55
- [Cipolotti u. a. 2001] CIPOLOTTI, Lisa ; SHALLICE, Tim ; CHAN, Dennis ; FOX, Nick ; SCAHILL, Rachel ; HARRISON, Gail ; STEVENS, John ; RUDGE, Peter: Long-term retrograde amnesia. The crucial role of the hippocampus. In: *Neuropsychologia* 39 (2001), Nr. 2, S. 151–172
- [Clark u. Maguire 2016] CLARK, Ian A. ; MAGUIRE, Eleanor A.: Remembering Preservation in Hippocampal Amnesia. In: *Annual Review of Psychology* 67 (2016), jan, Nr. 1, S. 51–82
- [Cole u. a. 1987] COLE, Andrew J. ; GLOOR, Pierre ; KAPLAN, Reed: Transient global amnesia: the electroencephalogram at onset. In: *Annals of neurology* 22 (1987), Nr. 6, S. 771–772
- [Covey 1996] COWEY, Carolyn M.: The Hippocampus: A Working Memory Structure? The Effect of Hippocampal Sclerosis on Working Memory. In: *Memory* 4 (1996), Nr. 1, S. 19–30. – PMID: 8821083
- [Dera u. a. 2006] DERA, Thomas ; BONING, Guido ; BARDINS, Stanislavs ; SCHNEIDER, Erich: Low-latency video tracking of horizontal, vertical, and torsional eye movements as a basis for

- 3dof realtime motion control of a head-mounted camera. In: *Systems, Man and Cybernetics, 2006. SMC'06. IEEE International Conference on* Bd. 6 IEEE, 2006, S. 5191–5196
- [Dilks u. a. 2011] DILKS, Daniel D. ; JULIAN, Joshua B. ; KUBILIUS, Jonas ; SPELKE, Elizabeth S. ; KANWISHER, Nancy: Mirror-image sensitivity and invariance in object and scene processing pathways. In: *Journal of Neuroscience* 31 (2011), Nr. 31, S. 11305–11312
- [Dilks u. a. 2013] DILKS, Daniel D. ; JULIAN, Joshua B. ; PAUNOV, Alexander M. ; KANWISHER, Nancy: The Occipital Place Area Is Causally and Selectively Involved in Scene Perception. In: *Journal of Neuroscience* 33 (2013), Nr. 4, S. 1331–1336. – ISSN 0270–6474
- [Döhring u. a. 2014] DÖHRING, Juliane ; SCHMUCK, Alexander ; BARTSCH, Thorsten: Stress-related factors in the emergence of transient global amnesia with hippocampal lesions. In: *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 8 (2014), aug
- [Döhring u. a. 2016] DÖHRING, Juliane ; STOLDT, Anne ; WITT, Karsten ; SCHÖNFELD, Robby ; DEUSCHL, Günther ; BORN, Jan ; BARTSCH, Thorsten: Motor skill learning and offline-changes in TGA patients with acute hippocampal CA1 lesions. In: *Cortex* (2016), oct
- [Driscoll u. a. 2005] DRISCOLL, Ira ; HAMILTON, Derek A. ; YEO, Ronald A. ; BROOKS, William M. ; SUTHERLAND, Robert J.: Virtual navigation in humans: the impact of age, sex, and hormones on place learning. In: *Hormones and Behavior* 47 (2005), mar, Nr. 3, S. 326–335
- [Eichenbaum u. Cohen 2014] EICHENBAUM, Howard ; COHEN, Neal J.: Can We Reconcile the Declarative Memory and Spatial Navigation Views on Hippocampal Function? In: *Neuron* 83 (2014), aug, Nr. 4, S. 764–770
- [Eichenbaum u. a. 1999] EICHENBAUM, Howard ; DUDCHENKO, Paul ; WOOD, Emma ; SHAPIRO, Matthew ; TANILA, Heikki: The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? In: *Neuron* 23 (1999), Nr. 2, S. 209–226
- [Ekstrom u. a. 2014] EKSTROM, Arne D. ; ARNOLD, Aiden E. G. F. ; IARIA, Giuseppe: A critical review of the allocentric spatial representation and its neural underpinnings: toward a network-based perspective. In: *Frontiers in Human Neuroscience* 8 (2014), oct
- [Ekstrom u. a. 2003] EKSTROM, Arne D. ; KAHANA, Michael J. ; CAPLAN, Jeremy B. ; FIELDS, Tony A. ; ISHAM, Eve A. ; NEWMAN, Ehren L. ; FRIED, Itzhak: Cellular networks underlying human spatial navigation. In: *Nature* 425 (2003), Nr. 6954, S. 184–188
- [Epstein 2008] EPSTEIN, Russell A.: Parahippocampal and retrosplenial contributions to human spatial navigation. In: *Trends in Cognitive Sciences* 12 (2008), oct, Nr. 10, S. 388–396
- [Epstein u. Vass 2014] EPSTEIN, Russell A. ; VASS, Lindsay K.: Neural systems for landmark-based wayfinding in humans. In: *Phil. Trans. R. Soc. B* 369 (2014), Nr. 1635, S. 20120533
- [Eustache u. Desgranges 2008] EUSTACHE, Francis ; DESGRANGES, Béatrice: MNESIS: Towards the Integration of Current Multisystem Models of Memory. In: *Neuropsychology Review* 18 (2008), feb, Nr. 1, S. 53–69
- [Evans u. a. 1993] EVANS, Jon ; WILSON, Barbara ; WRAIGHT, E P. ; HODGES, John R.: Neuropsychological and SPECT scan findings during and after transient global amnesia: evidence for

- the differential impairment of remote episodic memory. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 56 (1993), Nr. 11, S. 1227–1230
- [Fajnerová u. a. 2014] FAJNEROVÁ, Iveta ; RODRIGUEZ, Mabel ; LEVCÍK, David ; KONRÁDOVÁ, Lucie ; MIKOLÁŠ, Pavol ; BROM, Cyril ; STUHLÍK, Aleš ; VLČEK, Kamil ; HORÁČEK, Jirí: A virtual reality task based on animal research—spatial learning and memory in patients after the first episode of schizophrenia. In: *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 8 (2014), Mai
- [Fisher u. Adams 1964] FISHER, C M. ; ADAMS, Raymond D.: Transient global amnesia. In: *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum* 40 (1964), S. SUPPL–9
- [Flynn u. a. 2014] FLYNN, Kelsey ; LAVOIE, Pascale ; LAFORCE JR, Robert: Early bilateral hippocampal lesions in transient global amnesia: Evidence against delayed ischemia? In: *International journal of case reports and images* 5 (2014), Nr. 11, S. 795
- [Folstein u. a. 1975] FOLSTEIN, Marshal F. ; FOLSTEIN, Susan E. ; MCHUGH, Paul R.: "Minimal state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: *Journal of psychiatric research* 12 (1975), Nr. 3, S. 189–198
- [Frederiks 1993] FREDERIKS, JAM: Transient global amnesia. In: *Clinical neurology and neurosurgery* 95 (1993), Nr. 4, S. 265–283
- [Fujii u. a. 1989] FUJII, Kenichiro ; SADOSHIMA, Seizo ; ISHITSUKA, Takao ; KUSUDA, Kenji ; KUWABARA, YASUO ; ICHIYA, Yuichi ; FUJISHIMA, MASATOSHI: Regional cerebral blood flow and metabolism in patients with transient global amnesia: a positron emission tomography study. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 52 (1989), Nr. 5, S. 622–630
- [Fyhn u. a. 2004] FYHN, Marianne ; MOLDEN, Sturla ; WITTER, Menno P. ; MOSER, Edvard I. ; MOSER, May-Britt: Spatial representation in the entorhinal cortex. In: *Science* 305 (2004), Nr. 5688, S. 1258–1264
- [Gallassi u. a. 1993] GALLASSI, R ; STRACCIARI, A ; MORREALE, A ; LORUSSO, S ; REBUCCI, GG ; LUGARESI, E: Transient global amnesia: neuropsychological findings after single and multiple attacks. In: *European neurology* 33 (1993), Nr. 4, S. 294–298
- [Gazova u. a. 2013] GAZOVA, Ivana ; LACZÓ, Jan ; RUBINOVA, Eva ; MOKRISOVA, Ivana ; HYNČICOVA, Eva ; ANDEL, Ross ; VYHNALEK, Martin ; SHEARDOVA, Katerina ; COULSON, Elizabeth J. ; HORT, Jakub: Spatial navigation in young versus older adults. In: *Frontiers in Aging Neuroscience* 5 (2013)
- [Gilbert 1978] GILBERT, Gordon J.: Transient Global Amnesia: Manifestation of Medial Temporal Lobe. In: *Clinical Electroencephalography* 9 (1978), Nr. 3, S. 147–152
- [Gilboa u. a. 2004] GILBOA, Asaf ; WINOCUR, Gordon ; GRADY, Cheryl L. ; HEVENOR, Stephanie J. ; MOSCOVITCH, Morris: Remembering our past: functional neuroanatomy of recollection of recent and very remote personal events. In: *Cerebral Cortex* 14 (2004), Nr. 11, S. 1214–1225
- [Ginsberg u. a. 1988] GINSBERG, Myron D. ; CHANG, Jen Y. ; KELLEY, Roger E. ; YOSHII, Fumihito ; BARKER, Warren W. ; INGENITO, Gary ; BOOTHE, Thomas E.: Increases in both cerebral glucose utilization and blood flow during execution of a somatosensory task. In: *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 23 (1988), Nr. 2, S. 152–160

- [Gölz 2008] GÖLZ, Walter: *Kants "Kritik der reinen Vernunft im Klartext: Textbezogene Darstellung des Gedankengangs mit Erklärung und Diskussion*. Mohr Siebeck - Uni-Taschenbücher M, 2008. – ISBN 9783825227593
- [Goodglass u. a. 1983] GOODGLASS, Harold ; KAPLAN, Edith ; WEINTRAUB, Sandra: *Boston naming test*. Lea & Febiger Philadelphia, 1983
- [Goodrich-Hunsaker u. a. 2009] GOODRICH-HUNSAKER, Naomi J. ; LIVINGSTONE, Sharon A. ; SKELTON, Ronald W. ; HOPKINS, Ramona O.: Spatial deficits in a virtual water maze in amnesic participants with hippocampal damage. In: *Hippocampus* (2009), S. NA–NA
- [Griebe u. a. 2015] GRIEBE, Martin ; NEES, Frauke ; GERBER, Benjamin ; EBERT, Anne ; FLOR, Herta ; WOLF, Oliver T. ; GASS, Achim ; HENNERICI, Michael G. ; SZABO, Kristina: Stronger pharmacological cortisol suppression and anticipatory cortisol stress response in transient global amnesia. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 9 (2015)
- [Guderian u. a. 2015] GUDERIAN, S. ; DZIECIOL, A. M. ; GADIAN, D. G. ; JENTSCHKE, S. ; DOELLER, C. F. ; BURGESS, N. ; MISHKIN, M. ; VARGHA-KHADEM, F.: Hippocampal Volume Reduction in Humans Predicts Impaired Allocentric Spatial Memory in Virtual-Reality Navigation. In: *Journal of Neuroscience* 35 (2015), oct, Nr. 42, S. 14123–14131
- [Guillery u. a. 2000] GUILLERY, B. ; DESGRANGES, B. ; PIOLINO, P. ; LAVILLE, P. ; SAYETTE, V. de l. ; EUSTACHE, F.: Extensive temporally graded retrograde amnesia for personal-episodic facts in transient global amnesia. In: *Neurocase* 6 (2000), may, Nr. 3, S. 205–210
- [Guillery-Girard u. a. 2004] GUILLERY-GIRARD, B. ; DESGRANGES, B. ; URBAN, C. ; PIOLINO, P. ; LA SAYETTE, V de ; EUSTACHE, F.: The dynamic time course of memory recovery in transient global amnesia. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75 (2004), Nr. 11, S. 1532–1540
- [Guillery-Girard u. a. 2006] GUILLERY-GIRARD, Bérangère ; QUINETTE, Peggy ; DESGRANGES, Béatrice ; PIOLINO, Pascale ; VIADER, Fausto ; DE LA SAYETTE, Vincent ; EUSTACHE, Francis: Long-term memory following transient global amnesia: an investigation of episodic and semantic memory. In: *Acta Neurologica Scandinavica* 114 (2006), Nr. 5, S. 329–333
- [Guyotat u. Courjon 1956] GUYOTAT, J. ; COURJON, J.: Les ictus amnésiques. In: *J Med Lyon* 37 (1956), Nr. 882, S. 697–701
- [Hafting u. a. 2005] HAFTING, Torkel ; FYHN, Marianne ; MOLDEN, Sturla ; MOSER, May-Britt ; MOSER, Edvard I.: Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. In: *Nature* 436 (2005), jun, Nr. 7052, S. 801–806
- [Hainselin u. a. 2011] HAINSELIN, Mathieu ; QUINETTE, Peggy ; DESGRANGES, Béatrice ; MARTINAUD, Olivier ; HANNEQUIN, Didier ; LA SAYETTE, Vincent de ; VIADER, Fausto ; EUSTACHE, Francis: Can we remember future actions yet forget the last two minutes? Study in transient global amnesia. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 23 (2011), Nr. 12, S. 4138–4149
- [Harris u. Wolbers 2012] HARRIS, Mathew A. ; WOLBERS, Thomas: Ageing effects on path integration and landmark navigation. In: *Hippocampus* 22 (2012), mar, Nr. 8, S. 1770–1780

- [Hartley u. a. 2000] HARTLEY, Tom ; BURGESS, Neil ; LEVER, C ; CACUCCI, F ; O'KEEFE, J: Modeling place fields in terms of the cortical inputs to the hippocampus. In: *Hippocampus* 10 (2000), Nr. 4, S. 369–379
- [Hartley u. a. 2003] HARTLEY, Tom ; MAGUIRE, Eleanor A. ; SPIERS, Hugo J. ; BURGESS, Neil: The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. In: *Neuron* 37 (2003), Nr. 5, S. 877–888
- [Hassabis u. a. 2007] HASSABIS, Demis ; KUMARAN, Dharshan ; VANN, Seralynne D. ; MAGUIRE, Eleanor A.: Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104 (2007), Nr. 5, S. 1726–1731
- [Hassabis u. Maguire 2009] HASSABIS, Demis ; MAGUIRE, Eleanor A.: The construction system of the brain. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 364 (2009), Nr. 1521, S. 1263–1271
- [Hedderich u. Sachs 2016] HEDDERICH, Jürgen ; SACHS, Lothar: *Angewandte Statistik*. Springer Nature, 2016
- [Hirshhorn u. a. 2011] HIRSHHORN, Marnie ; GRADY, Cheryl ; ROSENBAUM, R.Shayna ; WINOCUR, Gordon ; MOSCOVITCH, Morris: The hippocampus is involved in mental navigation for a recently learned, but not a highly familiar environment: A longitudinal fMRI study. In: *Hippocampus* 22 (2011), may, Nr. 4, S. 842–852
- [Hodges 1998] HODGES, John R.: Unraveling the enigma of transient global amnesia. In: *Annals of neurology* 43 (1998), Nr. 2, S. 151–153
- [Hodges u. Oxbury 1990] HODGES, John R. ; OXBURY, Susan M.: Persistent memory impairment following transient global amnesia. In: *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 12 (1990), dec, Nr. 6, S. 904–920
- [Hodges u. Ward 1989] HODGES, John R. ; WARD, Christopher D.: Observations during transient global amnesia. In: *Brain* 112 (1989), Nr. 3, S. 595–620
- [Hodges u. Warlow 1990] HODGES, John R. ; WARLOW, Charles P.: The aetiology of transient global amnesia. In: *Brain* 113 (1990), Nr. 3, S. 639–657
- [Iaria u. a. 2007] IARIA, Giuseppe ; CHEN, Jen-Kai ; GUARIGLIA, Cecilia ; PTITO, Alain ; PETRIDES, Michael: Retrosplenial and hippocampal brain regions in human navigation: complementary functional contributions to the formation and use of cognitive maps. In: *European Journal of Neuroscience* 25 (2007), feb, Nr. 3, S. 890–899
- [Irving u. a. 2018] IRVING, Stephanie ; SCHÖBERL, Florian ; PRADHAN, Cauchy ; BRENDDEL, Matthias ; BARTENSTEIN, Peter ; DIETERICH, Marianne ; BRANDT, Thomas ; ZWERGAL, Andreas: A novel real-space navigation paradigm reveals age-and gender-dependent changes of navigational strategies and hippocampal activation. In: *Journal of neurology* (2018), S. 1–14
- [Isaacs u. Kennie 1973] ISAACS, Bernard ; KENNIE, Agnes T.: The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. In: *The British Journal of Psychiatry* 123 (1973), Nr. 575, S. 467–470

- [Jacobs u. a. 2013] JACOBS, Joshua ; WEIDEMANN, Christoph T. ; MILLER, Jonathan F. ; SOLWAY, Alec ; BURKE, John F. ; WEI, Xue-Xin ; SUTHANA, Nanthia ; SPERLING, Michael R. ; SHARAN, Ashwini D. ; FRIED, Itzhak ; KAHANA, Michael J.: Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation. In: *Nature Neuroscience* 16 (2013), aug, Nr. 9, S. 1188–1190
- [Jäger u. a. 2009a] JÄGER, Theodor ; BÄZNER, Hansjörg ; KLIEGEL, Matthias ; SZABO, Kristina ; HENNERICI, Michael G.: The transience and nature of cognitive impairments in transient global amnesia: A meta-analysis. In: *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 31 (2009), jan, Nr. 1, S. 8–19
- [Jäger u. a. 2009b] JÄGER, Theodor ; SZABO, Kristina ; GRIEBE, Martin ; BÄZNER, Hansjörg ; MÖLLER, Johanna ; HENNERICI, Michael G.: Selective disruption of hippocampus-mediated recognition memory processes after episodes of transient global amnesia. In: *Neuropsychologia* 47 (2009), jan, Nr. 1, S. 70–76
- [Janzen u. Jansen 2010] JANZEN, Gabriele ; JANSEN, Clemens: A neural wayfinding mechanism adjusts for ambiguous landmark information. In: *NeuroImage* 52 (2010), aug, Nr. 1, S. 364–370
- [Janzen u. Van Turenout 2004] JANZEN, Gabriele ; VAN TURENNOUT, Miranda: Selective neural representation of objects relevant for navigation. In: *Nature neuroscience* 7 (2004), Nr. 6, S. 673–677
- [Javadi u. a. 2017] JAVADI, Amir-Homayoun ; EMO, Beatrix ; HOWARD, Lorelei R. ; ZISCH, Fiona E. ; YU, Yichao ; KNIGHT, Rebecca ; SILVA, Joao P. ; SPIERS, Hugo J.: Hippocampal and prefrontal processing of network topology to simulate the future. In: *Nature communications* 8 (2017), S. 14652
- [Jensen u. Olivarius 1981] JENSEN, Troels S. ; OLIVARIUS, Bent de F.: Transient global amnesia—its clinical and pathophysiological basis and prognosis. In: *Acta Neurologica Scandinavica* 63 (1981), Nr. 4, S. 220–230
- [Jovin u. a. 2000] JOVIN, Tudor G. ; VITTI, Richard A. ; MCCLUSKEY, Leo F.: Evolution of temporal lobe hypoperfusion in transient global amnesia: a serial single photon emission computed tomography study. In: *Journal of Neuroimaging* 10 (2000), Nr. 4, S. 238–241
- [Kamps u. a. 2016] KAMPS, Frederik S. ; JULIAN, Joshua B. ; KUBILIUS, Jonas ; KANWISHER, Nancy ; DILKS, Daniel D.: The occipital place area represents the local elements of scenes. In: *NeuroImage* 132 (2016), S. 417 – 424. – ISSN 1053–8119
- [Kant 2015] KANT, Immanuel: *Immanuel Kant: Die drei Kritiken - Kritik der reinen Vernunft. Kritik der praktischen Vernunft. Kritik der Urteilskraft*. Anaconda Verlag, 2015
- [Kessler u. a. 2001] KESSLER, Josef ; MARKOWITSCH, Hans J. ; RUDOLF, Jobst ; HEISS, Wolf-Dieter: Continuing Cognitive Impairment After Isolated Transient Global Amnesia. In: *International Journal of Neuroscience* 106 (2001), jan, Nr. 3-4, S. 159–168
- [Kim u. a. 2014] KIM, Jungeun ; KWON, Yooseok ; YANG, Youngsoon ; JANG, Il M. ; CHANG, YoungHee ; PARK, Young H. ; JANG, Jae W. ; KIM, Jae H. ; KIM, SangYun: Clinical Experience of Modified Diffusion-Weighted Imaging Protocol for Lesion Detection in Transient Global Amnesia: An 8-Year Large-Scale Clinical Study. In: *Journal of Neuroimaging* 24 (2014), Nr. 4, S. 331–337

- [Kirasic 2000] KIRASIC, Kathleen C.: Age differences in adults' spatial abilities, learning environmental layout, and wayfinding behavior. In: *Spatial Cognition and Computation* 2 (2000), Nr. 2, S. 117–134
- [Kirwan u. a. 2008] KIRWAN, C. B. ; BAYLEY, P. J. ; GALVAN, V. V. ; SQUIRE, L. R.: Detailed recollection of remote autobiographical memory after damage to the medial temporal lobe. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (2008), feb, Nr. 7, S. 2676–2680
- [Kornblum u. a. 2000] KORNBLUM, Harley I. ; ARAUJO, Dalia M. ; ANNALA, Alexander J. ; TATSUKAWA, Keith J. ; PHELPS, Michael E. ; CHERRY, Simon R.: In vivo imaging of neuronal activation and plasticity in the rat brain by high resolution positron emission tomography (microPET). In: *Nature biotechnology* 18 (2000), Nr. 6, S. 655
- [Koski u. Marttila 1990] KOSKI, Kari J. ; MARTTILA, RJ: Transient global amnesia: incidence in an urban population. In: *Acta Neurologica Scandinavica* 81 (1990), Nr. 4, S. 358–360
- [Kremen 2017] KREMEN, Sarah: UpToDate. Version: 2017. <https://www.uptodate.com/contents/transient-global-amnesia>. Waltham, MA : UpToDate, 2017, Kapitel Transient global amnesia. – abgerufen am 16.08.2017
- [Kritchevsky u. a. 1997] KRITCHEVSKY, Mark ; ZOUZOUNIS, Joyce ; SQUIRE, Larry R.: Transient global amnesia and functional retrograde amnesia: contrasting examples of episodic memory loss. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 352 (1997), Nr. 1362, S. 1747–1754
- [Kropff u. a. 2015] KROPFF, Emilio ; CARMICHAEL, James E. ; MOSER, May-Britt ; MOSER, Edvard I.: Speed cells in the medial entorhinal cortex. In: *Nature* 523 (2015), jul, Nr. 7561, S. 419–424
- [Krupic u. a. 2012] KRUPIC, Julija ; BURGESS, Neil ; O'KEEFE, John: Neural representations of location composed of spatially periodic bands. In: *Science* 337 (2012), Nr. 6096, S. 853–857
- [La Fougere u. a. 2010] LA FOUGERE, Christian ; ZWERGAL, Andreas ; ROMINGER, Axel ; FÖRSTER, Stefan ; FESL, Gunther ; DIETERICH, Marianne ; BRANDT, Thomas ; STRUPP, Michael ; BARTENSTEIN, Peter ; JAHN, Klaus: Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. In: *Neuroimage* 50 (2010), Nr. 4, S. 1589–1598
- [LaBar u. a. 2002] LABAR, Kevin S. ; GITELMAN, Darren R. ; PARRISH, Todd B. ; MESULAM, M-Marsel: Functional changes in temporal lobe activity during transient global amnesia. In: *Neurology* 58 (2002), Nr. 4, S. 638–641
- [Laloux u. a. 1992] LALOUX, Patrice ; BRICHANT, Christine ; CAUWE, Francisca ; DECOSTER, Patrick: Technetium-99m HM-PAO single photon emission computed tomography imaging in transient global amnesia. In: *Archives of neurology* 49 (1992), Nr. 5, S. 543–546
- [Lauria u. a. 1997] LAURIA, G ; GENTILE, M ; FASSETTA, G ; CASETTA, I ; CANEVE, G: Incidence of transient global amnesia in the Belluno province, Italy: 1985 through 1995. In: *Acta neurologica scandinavica* 95 (1997), Nr. 5, S. 303–310
- [Lewis 1998] LEWIS, Steven L.: Aetiology of transient global amnesia. In: *The Lancet* 352 (1998), Nr. 9125, S. 397–399

- [Livingstone-Lee u. a. 2011] LIVINGSTONE-LEE, Sharon A. ; MURCHISON, Sonja ; ZEMAN, Philip M. ; GANDHI, Mehul ; GERVEN, Dustin van ; STEWART, Lauren ; LIVINGSTON, Nigel J. ; SKELTON, Ronald W.: Simple gaze analysis and special design of a virtual Morris water maze provides a new method for differentiating egocentric and allocentric navigational strategy choice. In: *Behavioural Brain Research* 225 (2011), nov, Nr. 1, S. 117–125
- [Lochner u. a. 2013] LOCHNER, Piergiorgio ; NEDELMANN, Max ; KAPS, Manfred ; STOLZ, Erwin: Jugular Valve Incompetence in Transient Global Amnesia. A Problem Revisited. In: *Journal of Neuroimaging* 24 (2013), sep, Nr. 5, S. 479–483
- [Logan u. Sherman 1983] LOGAN, William ; SHERMAN, DG: Transient global amnesia. In: *Stroke* 14 (1983), Nr. 6, S. 1005–1007
- [Luck u. a. 2009] LUCK, T. ; ; RIEDEL-HELLER, S.G. ; WIESE, B. ; STEIN, J. ; WEYERER, S. ; WERLE, J. ; KADUSZKIEWICZ, H. ; WAGNER, M. ; MÖSCH, E. ; ZIMMERMANN, T. ; MAIER, W. ; BICKEL, H. ; BUSSCHE, H. van d. ; JESSEN, F. ; FUCHS, A. ; PENTZEK, M.: CERAD-NP-Testbatterie: Alters-, geschlechts- und bildungsspezifische Normen ausgewählter Subtests. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 42 (2009), jul, Nr. 5, S. 372–384
- [Lynch 2007] LYNCH, Tom B.: *PET/CT in clinical practice*. Springer Science & Business Media, 2007
- [Maalikjy Akkawi u. a. 2003] MAALIKJY AKKAWI, N ; AGOSTI, Ch ; ANZOLA, GP ; BORRONI, B ; MAGONI, M ; PEZZINI, A ; ROZZINI, L ; VIGNOLO, LA ; PADOVANI, A: Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. In: *European neurology* 49 (2003), Nr. 2, S. 67–71
- [Maguire 2001a] MAGUIRE, E. A.: Neuroimaging studies of autobiographical event memory. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 356 (2001), sep, Nr. 1413, S. 1441–1451
- [Maguire 2001b] MAGUIRE, Eleanor: The retrosplenial contribution to human navigation: a review of lesion and neuroimaging findings. In: *Scandinavian journal of psychology* 42 (2001), Nr. 3, S. 225–238
- [Maguire u. a. 1997] MAGUIRE, Eleanor A. ; FRACKOWIAK, Richard S. ; FRITH, Christopher D.: Recalling routes around London: activation of the right hippocampus in taxi drivers. In: *Journal of neuroscience* 17 (1997), Nr. 18, S. 7103–7110
- [Maguire u. a. 2000] MAGUIRE, Eleanor A. ; GADIAN, David G. ; JOHNSRUDE, Ingrid S. ; GOOD, Catriona D. ; ASHBURNER, John ; FRACKOWIAK, Richard S. ; FRITH, Christopher D.: Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97 (2000), Nr. 8, S. 4398–4403
- [Maguire u. Mullally 2013] MAGUIRE, Eleanor A. ; MULLALLY, Sinéad L.: The hippocampus: A manifesto for change. In: *Journal of Experimental Psychology: General* 142 (2013), Nr. 4, S. 1180–1189
- [Mahmood u. a. 2009] MAHMOOD, Omar ; ADAMO, Diane ; BRICENO, Emily ; MOFFAT, Scott D.: Age differences in visual path integration. In: *Behavioural Brain Research* 205 (2009), dec, Nr. 1, S. 88–95

- [Manns u. a. 2003] MANNS, Joseph R. ; HOPKINS, Ramona O. ; SQUIRE, Larry R.: Semantic memory and the human hippocampus. In: *Neuron* 38 (2003), Nr. 1, S. 127–133
- [Markowitsch 1999] MARKOWITSCH, Hans J.: *Gedächtnisstörungen*. Kohlhammer, 1999
- [Matsui u. a. 2002] MATSUI, M ; IMAMURA, T ; SAKAMOTO, S ; ISHII, K ; KAZUI, H ; MORI, E: Transient global amnesia: increased signal intensity in the right hippocampus on diffusion-weighted magnetic resonance imaging. In: *Neuroradiology* 44 (2002), Nr. 3, S. 235–238
- [Mazzucchi u. a. 1980] MAZZUCCHI, A ; MORETTI, G ; CAFFARRA, P ; PARMA, M: Neuropsychological functions in the follow-up of transient global amnesia. In: *Brain: a journal of neurology* 103 (1980), Nr. 1, S. 161–178
- [McNaughton u. a. 2006] MCNAUGHTON, Bruce L. ; BATTAGLIA, Francesco P. ; JENSEN, Ole ; MOSER, Edvard I. ; MOSER, May-Britt: Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. In: *Nature Reviews Neuroscience* 7 (2006), aug, Nr. 8, S. 663–678
- [Melo u. a. 1992] MELO, Teresa P. ; FERRO, José M ; FERRO, HELENA: Transient global amnesia. In: *Brain* 115 (1992), Nr. 1, S. 261–270
- [Mhatre u. a. 2012] MHATRE, Himanshu ; GORCHETCHNIKOV, Anatoli ; GROSSBERG, Stephen: Grid cell hexagonal patterns formed by fast self-organized learning within entorhinal cortex. In: *Hippocampus* 22 (2012), dec, Nr. 2, S. 320–334
- [Milivojevic u. Doeller 2013] MILIVOJEVIC, Branka ; DOELLER, Christian F.: Mnemonic networks in the hippocampal formation: From spatial maps to temporal and conceptual codes. In: *Journal of Experimental Psychology: General* 142 (2013), Nr. 4, S. 1231–1241
- [Miller u. a. 1987] MILLER, John W. ; PETERSEN, Ronald C. ; METTER, EJ ; MILLIKAN, CH ; YANAGIHARA, T: Transient global amnesia Clinical characteristics and prognosis. In: *Neurology* 37 (1987), Nr. 5, S. 733–733
- [Mohr u. Willaschek 1998] MOHR, Georg ; WILLASCHEK, Marcus: *Immanuel Kant: Kritik der reinen Vernunft*. Gruyter, Walter de GmbH, 1998
- [Morris u. a. 1989] MORRIS, J. C. ; HEYMAN, A. ; MOHS, R. C. ; HUGHES, J. P. ; BELLE, G. van ; FILLERBAUM, G. ; MELLITS, E. D. ; CLARK, C.: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assesment of Alzheimer's disease. In: *Neurology* 39 (1989), sep, Nr. 9, S. 1159–1159
- [Morris u. a. 1982] MORRIS, RGM ; GARRUD, Paul ; RAWLINS, JNP ; O'KEEFE, John: Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. In: *Nature* 297 (1982), Nr. 5868, S. 681–683
- [Morris u. a. 1990] MORRIS, RGM ; SCHENK, F ; TWEEDIE, F ; JARRARD, LE: Ibotenate lesions of hippocampus and/or subiculum: dissociating components of allocentric spatial learning. In: *European Journal of Neuroscience* 2 (1990), Nr. 12, S. 1016–1028
- [Morris 1984] MORRIS, Richard: Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. In: *Journal of neuroscience methods* 11 (1984), Nr. 1, S. 47–60

- [Morris 1981] MORRIS, Richard G.: Spatial localization does not require the presence of local cues. In: *Learning and motivation* 12 (1981), Nr. 2, S. 239–260
- [Moscovitch u. a. 2006] MOSCOVITCH, Morris ; NADEL, Lynn ; WINOCUR, Gordon ; GILBOA, Asaf ; ROSENBAUM, R S.: The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. In: *Current opinion in neurobiology* 16 (2006), Nr. 2, S. 179–190
- [Moser u. a. 1993] MOSER, Edvard ; MOSER, May-Britt ; ANDERSEN, Per: Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. In: *Journal of Neuroscience* 13 (1993), Nr. 9, S. 3916–3925
- [Moser u. a. 2008] MOSER, Edvard I. ; KROPFF, Emilio ; MOSER, May-Britt: Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. In: *Annu. Rev. Neurosci.* 31 (2008), S. 69–89
- [Moser u. a. 2014] MOSER, Edvard I. ; ROUDI, Yasser ; WITTER, Menno P. ; KENTROS, Clifford ; BONHOEFFER, Tobias ; MOSER, May-Britt: Grid cells and cortical representation. In: *Nature Reviews Neuroscience* 15 (2014), jun, Nr. 7, S. 466–481
- [Moser u. Moser 2016] MOSER, May-Britt ; MOSER, Edvard I.: Das GPS im Gehirn. In: *Spektrum der Wissenschaft* 10.16 (2016), S. 12–21
- [Nadel u. Moscovitch 1997] NADEL, Lynn ; MOSCOVITCH, Morris: Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. In: *Current opinion in neurobiology* 7 (1997), Nr. 2, S. 217–227
- [Nakada u. a. 2005] NAKADA, Tsutomu ; KWEE, Ingrid L. ; FUJII, Yukihiro ; KNIGHT, Robert T.: High-field, T2 reversed MRI of the hippocampus in transient global amnesia. In: *Neurology* 64 (2005), Nr. 7, S. 1170–1174
- [Nanz 2013] NANZ, Daniel: Diffusionsbildgebung. In: *Wie funktioniert MRI?* Springer Nature, 2013, S. 99–104
- [Nedelmann u. a. 2005] NEDELMANN, M. ; EICKE, B. M. ; DIETERICH, M.: Increased incidence of jugular valve insufficiency in patients with transient global amnesia. In: *Journal of Neurology* 252 (2005), jul, Nr. 12, S. 1482–1486
- [Niki u. Luo 2002] NIKI, Kazuhisa ; LUO, Jing: An fMRI study on the time-limited role of the medial temporal lobe in long-term topographical autobiographic memory. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 14 (2002), Nr. 3, S. 500–507
- [Noël u. a. 2008] NOËL, A. ; QUINETTE, P. ; GUILLERY-GIRARD, B. ; DAYAN, J. ; PIOLINO, P. ; MARQUIS, S. ; SAYETTE, V. de l. ; VIADER, F. ; DESGRANGES, B. ; EUSTACHE, F.: Psychopathological factors, memory disorders and transient global amnesia. In: *The British Journal of Psychiatry* 193 (2008), jul, Nr. 2, S. 145–151
- [Noël u. a. 2011] NOËL, Audrey ; QUINETTE, Peggy ; DAYAN, Jacques ; GUILLERY-GIRARD, Bérengère ; PIOLINO, Pascale ; PÉLERIN, Alice ; SAYETTE, Vincent de l. ; VIADER, Fausto ; DESGRANGES, Béatrice ; EUSTACHE, Francis: Influence of patients' emotional state on the recovery processes after a transient global amnesia. In: *Cortex* 47 (2011), sep, Nr. 8, S. 981–991
- [O'Keefe 1979] O'KEEFE, John: A review of the hippocampal place cells. In: *Progress in neurobiology* 13 (1979), Nr. 4, S. 419–439

- [O'Keefe 2014] O'KEEFE, John: *Nobel Lecture: Spatial Cells in the Hippocampal Formation*. Dezember 2014. – Online erhältlich unter <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2014/okeefe/lecture/>; abgerufen am 17.02.2017
- [O'Keefe u. Burgess 1996] O'KEEFE, John ; BURGESS, Neil: Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. In: *Nature* 381 (1996), Nr. 6581, S. 425
- [O'Keefe u. a. 1998] O'KEEFE, John ; BURGESS, Neil ; DONNETT, James G. ; JEFFERY, Kathryn J. ; MAGUIRE, Eleanor A.: Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 353 (1998), Nr. 1373, S. 1333–1340
- [O'Keefe u. Dostrovsky 1971] O'KEEFE, John ; DOSTROVSKY, Jonathan: The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. In: *Brain research* 34 (1971), Nr. 1, S. 171–175
- [O'Keefe u. Nadel 1978] O'KEEFE, John ; NADEL, Lynn: *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press, 1978
- [Olesen u. Jørgensen 1986] OLESEN, Jes ; JØRGENSEN, Martin B.: Leao's spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia. In: *Acta neurologica scandinavica* 73 (1986), Nr. 2, S. 219–220
- [Packard u. Knowlton 2002] PACKARD, Mark G. ; KNOWLTON, Barbara J.: Learning and memory functions of the basal ganglia. In: *Annual Review of Neuroscience* 25 (2002), mar, Nr. 1, S. 563–593
- [Packard u. McGaugh 1996] PACKARD, Mark G. ; MCGAUGH, James L.: Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. In: *Neurobiology of learning and memory* 65 (1996), Nr. 1, S. 65–72
- [Pai u. Yang 1999] PAI, Ming-Chyi ; YANG, Sun-Sang: Transient global amnesia: a retrospective study of 25 patients. In: *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*. 62 (1999)
- [Pantoni u. a. 2005] PANTONI, L. ; BERTINI, E. ; LAMASSA, M. ; PRACUCCI, G. ; INZITARI, D.: Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia: a follow-up study. In: *European Journal of Neurology* 12 (2005), Nr. 5, S. 350–356. – ISSN 1468–1331
- [Pflüger u. a. 2003] PFLÜGER, M ; AEBI, C ; MONSCH, AU: *German-language version of the CERAD neuropsychological test battery*. 2003
- [Piefke 2003] PIEFKE, M.: Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. In: *Brain* 126 (2003), mar, Nr. 3, S. 650–668
- [Piefke u. Fink 2013] PIEFKE, M. ; FINK, G.: Gedächtnissysteme und Taxonomie von Gedächtnisstörungen. In: *Gedächtnisstörungen*. Springer Nature, 2013, S. 14– 30
- [Pschyrembel 2013] PSCHYREMBEL, Willibald (Hrsg.): *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch* (265. A.). Gruyter, Walter de GmbH, 2013 (265. Auflage)
- [Quinette u. a. 2015] QUINETTE, P. ; CONSTANS, J.M. ; HAINSELIN, M. ; DESGRANGES, B. ; EUSTACHE, F. ; VIADER, F.: Hippocampal modifications in transient global amnesia. In: *Revue Neurologique* 171 (2015), mar, Nr. 3, S. 282–288

- [Quinette u. a. 2006a] QUINETTE, Peggy ; GUILLERY-GIRARD, Bérengère ; DAYAN, Jacques ; SAYETTE, Vincent de l. ; MARQUIS, Sophie ; VIADER, Fausto ; DESGRANGES, Béatrice ; EUSTACHE, Francis: What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. In: *Brain* 129 (2006), Nr. 7, S. 1640–1658
- [Quinette u. a. 2006b] QUINETTE, Peggy ; GUILLERY-GIRARD, Bérengère ; NOËL, Audrey ; SAYETTE, Vincent de l. ; VIADER, Fausto ; DESGRANGES, Béatrice ; EUSTACHE, Francis: The relationship between working memory and episodic memory disorders in transient global amnesia. In: *Neuropsychologia* 44 (2006), jan, Nr. 12, S. 2508–2519
- [Quirk u. a. 1992] QUIRK, Gregory J. ; MULLER, Robert U. ; KUBIE, John L. ; RANCK, James B.: The positional firing properties of medial entorhinal neurons: description and comparison with hippocampal place cells. In: *Journal of Neuroscience* 12 (1992), Nr. 5, S. 1945–1963
- [Ranck Jr 1984] RANCK JR, JB: Head direction cells in the deep cell layer of dorsal presubiculum in freely moving rats. In: *Society for Neuroscience Abstracts* Bd. 10, 1984
- [Reed u. Squire 1997] REED, Jonathan M. ; SQUIRE, Larry R.: Impaired recognition memory in patients with lesions limited to the hippocampal formation. In: *Behavioral neuroscience* 111 (1997), Nr. 4, S. 667
- [Regard u. Landis 1984] REGARD, Marianne ; LANDIS, Theodor: Transient global amnesia: neuropsychological dysfunction during attack and recovery in two "pure" cases. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 47 (1984), Nr. 7, S. 668–672
- [Reitan 1955] REITAN, Ralph M.: Investigation of the validity of Halstead's measures of biological intelligence. In: *AMA Archives of Neurology & Psychiatry* 73 (1955), Nr. 1, S. 28–35
- [Reivich 2009] REIVICH, M.: Positron Emission Tomography (PET). In: SQUIRE, Larry R. (Hrsg.): *Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford : Academic Press, 2009. – ISBN 978-0-08-045046-9, S. 771 – 782
- [Rodgers u. a. 2012] RODGERS, M. K. ; SINDONE, Joseph A. ; MOFFAT, Scott D.: Effects of age on navigation strategy. In: *Neurobiology of Aging* 33 (2012), jan, Nr. 1, S. 202.e15–202.e22
- [Rosen u. a. 1984] ROSEN, Wilma G. ; MOHS, Richard C. ; DAVIS, Kenneth L.: A new rating scale for Alzheimer's disease. In: *The American journal of psychiatry* (1984)
- [Rosenbaum u. a. 2000] ROSENBAUM, R S. ; PRISELAC, Sandra ; KÖHLER, Stefan ; BLACK, Sandra E. ; GAO, Fuqiang ; NADEL, Lynn ; MOSCOVITCH, Morris: Remote spatial memory in an amnesic person with extensive bilateral hippocampal lesions. In: *Nature neuroscience* 3 (2000), Nr. 10, S. 1044–1048
- [Rosenbaum u. a. 2004] ROSENBAUM, R S. ; ZIEGLER, Marilyne ; WINOCUR, Gordon ; GRADY, Cheryl L. ; MOSCOVITCH, Morris: "I have often walked down this street before": fMRI studies on the hippocampus and other structures during mental navigation of an old environment. In: *Hippocampus* 14 (2004), Nr. 7, S. 826–835
- [Rowland u. a. 2016] ROWLAND, David C. ; ROUDI, Yasser ; MOSER, May-Britt ; MOSER, Edvard I.: Ten years of grid cells. In: *Annual review of neuroscience* 39 (2016), S. 19–40

- [Ruddle u. a. 2011] RUDDLE, Roy A. ; VOLKOVA, Ekaterina ; BÜLTHOFF, Heinrich H.: Walking improves your cognitive map in environments that are large-scale and large in extent. In: *ACM Transactions on Computer-Human Interaction* 18 (2011), jun, Nr. 2, S. 1–20
- [Ryan u. a. 2001] RYAN, Lee ; NADEL, Lynn ; KEIL, Katrina ; PUTNAM, Karen ; SCHNYER, David ; TROUARD, Theodore ; MOSCOVITCH, Morris: Hippocampal complex and retrieval of recent and very remote autobiographical memories: Evidence from functional magnetic resonance imaging in neurologically intact people. In: *Hippocampus* 11 (2001), Nr. 6, S. 707–714
- [Ryoo u. a. 2011] RYOO, Inseon ; KIM, Jae H. ; KIM, SangYun ; CHOI, Byung S. ; JUNG, Cheolkyu ; HWANG, Sung I.: Lesion detectability on diffusion-weighted imaging in transient global amnesia: the influence of imaging timing and magnetic field strength. In: *Neuroradiology* 54 (2011), may, Nr. 4, S. 329–334
- [Saha 2015] SAHA, Gopal B.: *Basics of PET imaging: physics, chemistry, and regulations*. Springer, 2015
- [Sander 2017] SANDER, D.: S1-Leitlinie Transiente globale Amnesie. 2017. Version: 2017. <https://www.dgn.org/leitlinien/3424-030-083-transiente-globale-amnesie-2017>. In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg., 2017. – abgerufen am 16.08.2018
- [Sander u. a. 2000] SANDER, D ; WINBECK, K ; ETGEN, T ; KNAPP, R ; KLINGELHÖFER, J ; CONRAD, B.: Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia. In: *The Lancet* 356 (2000), Nr. 9246, S. 1982–1984
- [Sandstrom u. a. 1998] SANDSTROM, Noah J. ; KAUFMAN, Jordy ; HUETTEL, Scott A.: Males and females use different distal cues in a virtual environment navigation task. In: *Cognitive Brain Research* 6 (1998), Nr. 4, S. 351–360
- [Schacter u. a. 2007] SCHACTER, Daniel L. ; ADDIS, Donna R. ; BUCKNER, Randy L.: Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. In: *Nature Reviews Neuroscience* 8 (2007), Nr. 9, S. 657–661
- [Scheel u. a. 2012] SCHEEL, M. ; MALKOWSKY, C. ; KLINGEBIEL, R. ; SCHREIBER, S. J. ; BOHNER, G.: Magnetic Resonance Imaging in Transient Global Amnesia. In: *Clinical Neuroradiology* 22 (2012), mar, Nr. 4, S. 335–340
- [Schiller u. a. 2015] SCHILLER, Daniela ; EICHENBAUM, Howard ; BUFFALO, Elizabeth A. ; DAVACHI, Lila ; FOSTER, David J. ; LEUTGEB, Stefan ; RANGANATH, Charan: Memory and space: towards an understanding of the cognitive map. In: *Journal of Neuroscience* 35 (2015), Nr. 41, S. 13904–13911
- [Schinazi u. a. 2013] SCHINAZI, Victor R. ; NARDI, Daniele ; NEWCOMBE, Nora S. ; SHIPLEY, Thomas F. ; EPSTEIN, Russell A.: Hippocampal size predicts rapid learning of a cognitive map in humans. In: *Hippocampus* 23 (2013), mar, Nr. 6, S. 515–528
- [Schindler u. Bartels 2013] SCHINDLER, Andreas ; BARTELS, Andreas: Parietal Cortex Codes for Egocentric Space beyond the Field of View. In: *Current Biology* 23 (2013), jan, Nr. 2, S. 177–182

- [Schmahmann u. Sherman 1998] SCHMAHMANN, Jeremy D. ; SHERMAN, Janet C.: The cerebellar cognitive affective syndrome. In: *Brain: a journal of neurology* 121 (1998), Nr. 4, S. 561–579
- [Schmidtke u. Ehmsen 1998] SCHMIDTKE, Klaus ; EHMTSEN, Lutz: Transient global amnesia and migraine. In: *European neurology* 40 (1998), Nr. 1, S. 9–14
- [Schneider u. a. 2006] SCHNEIDER, Erich ; BARTL, Klaus ; DERA, Thomas ; BARDINS, Stanislavs ; BONING, Guido ; WAGNER, Philipp ; BRANDT, Thomas: Gaze-aligned head-mounted camera with pan, tilt, and roll motion control for medical documentation and teaching applications. In: *Systems, Man and Cybernetics, 2006. SMC'06. IEEE International Conference on* Bd. 1 IEEE, 2006, S. 327–331
- [Schneider u. a. 2009] SCHNEIDER, Erich ; VILLGRATTNER, Thomas ; VOCKEROTH, Johannes ; BARTL, Klaus ; KOHLBECHER, Stefan ; BARDINS, Stanislavs ; ULBRICH, Heinz ; BRANDT, Thomas: Eyesecam: An eye movement-driven head camera for the examination of natural visual exploration. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1164 (2009), Nr. 1, S. 461–467
- [Schöberl u. a. 2013] SCHÖBERL, F ; ZWERGAL, A ; ENGMANN, J ; KUGLER, G ; KOHLBECHER, S ; XIONG, G ; BRANDT, T ; DIETERICH, M ; SCHNEIDER, E ; LAFougère, C ; JAHN, K: Unterschiedliche Navigationsstrategien von Frauen und Männern in realer Umgebung und ihre Korrelate im Hirnaktivierungsmuster. In: *Klinische Neurophysiologie* 44 (2013), mar, Nr. 01
- [Schöberl u. a. 2019] SCHÖBERL, Florian ; IRVING, Stephanie ; PRADHAN, Cauchy ; BARDINS, Stanislavs ; TRAPP, Christoph ; SCHNEIDER, Erich ; KUGLER, Günter ; BARTENSTEIN, Peter ; DIETERICH, Marianne ; BRANDT, Thomas u. a.: Prolonged allocentric navigation deficits indicate hippocampal damage in TGA. In: *Neurology* 92 (2019), Nr. 3, S. e234–e243
- [Schoenfeld u. a. 2010] SCHOENFELD, Robby ; MOENICH, Nadine ; MUELLER, Franz-Josef ; LEHMANN, Wolfgang ; LELOW, Bernd: Search strategies in a human water maze analogue analyzed with automatic classification methods. In: *Behavioural Brain Research* 208 (2010), mar, Nr. 1, S. 169–177
- [Schreiber u. a. 2005] SCHREIBER, SJ ; DOEPP, F ; KLINGEBIEL, R ; VALDUEZA, JM: Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76 (2005), Nr. 4, S. 509–513
- [Schuff u. a. 1999] SCHUFF, Norbert ; AMEND, Diane L. ; KNOWLTON, Robert ; NORMAN, David ; FEIN, George ; WEINER, Michael W.: Age-related metabolite changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonance spectroscopy and imaging. In: *Neurobiology of aging* 20 (1999), Nr. 3, S. 279–285
- [Scoville u. Milner 1957] SCOVILLE, William B. ; MILNER, Brenda: Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 20 (1957), Nr. 1, S. 11–21
- [Sedlaczek u. a. 2004] SEDLACZEK, O ; HIRSCH, JG ; GRIPS, E ; PETERS, CNA ; GASS, A ; WÖHRLE, J ; HENNERICI, M: Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. In: *Neurology* 62 (2004), Nr. 12, S. 2165–2170

- [Shapiro u. a. 2006] SHAPIRO, Matthew L. ; KENNEDY, Pamela J. ; FERBINTEANU, Janina: Representing episodes in the mammalian brain. In: *Current Opinion in Neurobiology* 16 (2006), dec, Nr. 6, S. 701–709
- [Shuping u. a. 1980] SHUPING, J R. ; ROLLINSON, Russell D. ; TOOLE, James F.: Transient global amnesia. In: *Annals of neurology* 7 (1980), Nr. 3, S. 281–285
- [Smith 1997] SMITH, Paul F.: Vestibular–hippocampal interactions. In: *Hippocampus* 7 (1997), Nr. 5, S. 465–471
- [Sokoloff u. a. 1977] SOKOLOFF, Louis ; REIVICH, M_ ; KENNEDY, C ; ROSIERS, MH D. ; PATLAK, Cfi S. ; PETTIGREW, KD et a. ; SAKURADA, Oi ; SHINOHARA, M: The [14C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat 1. In: *Journal of neurochemistry* 28 (1977), Nr. 5, S. 897–916
- [Solstad u. a. 2008] SOLSTAD, Trygve ; BOCCARA, Charlotte N. ; KROPFF, Emilio ; MOSER, May-Britt ; MOSER, Edvard I.: Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. In: *Science* 322 (2008), Nr. 5909, S. 1865–1868
- [Solstad u. a. 2006] SOLSTAD, Trygve ; MOSER, Edvard I. ; EINEVOLL, Gaute T.: From grid cells to place cells: a mathematical model. In: *Hippocampus* 16 (2006), Nr. 12, S. 1026–1031
- [Spiers 2008] SPIERS, Hugo J.: Keeping the goal in mind: Prefrontal contributions to spatial navigation. In: *Neuropsychologia* 46 (2008), Nr. 7, S. 2106
- [Spiers u. Maguire 2006] SPIERS, Hugo J. ; MAGUIRE, Eleanor A.: Thoughts, behaviour, and brain dynamics during navigation in the real world. In: *Neuroimage* 31 (2006), Nr. 4, S. 1826–1840
- [Squire 1992] SQUIRE, Larry R.: Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. In: *Journal of cognitive neuroscience* 4 (1992), Nr. 3, S. 232–243
- [Squire u. Alvarez 1995] SQUIRE, Larry R. ; ALVAREZ, Pablo: Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. In: *Current opinion in neurobiology* 5 (1995), Nr. 2, S. 169–177
- [Squire u. Bayley 2007] SQUIRE, Larry R. ; BAYLEY, Peter J.: The neuroscience of remote memory. In: *Current opinion in neurobiology* 17 (2007), Nr. 2, S. 185–196
- [Squire u. a. 2010] SQUIRE, Larry R. ; HORST, Anna S. d. ; MCDUFF, Susan G. ; FRASCINO, Jennifer C. ; HOPKINS, Ramona O. ; MAULDIN, Kristin N.: Role of the hippocampus in remembering the past and imagining the future. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107 (2010), Nr. 44, S. 19044–19048
- [Squire u. a. 2004] SQUIRE, Larry R. ; STARK, Craig E. ; CLARK, Robert E.: The medial temporal lobe. In: *Annu. Rev. Neurosci.* 27 (2004), S. 279–306
- [Squire u. Zola-Morgan 1991] SQUIRE, Larry R. ; ZOLA-MORGAN, Stuart: The medial temporal lobe memory system. In: *Science* 253 (1991), Nr. 5026, S. 1380
- [Stackman u. a. 2002] STACKMAN, Robert W. ; CLARK, Ann S. ; TAUBE, Jeffrey S.: Hippocampal spatial representations require vestibular input. In: *Hippocampus* 12 (2002), Nr. 3, S. 291–303

- [Stracciari u. Rebusci 1986] STRACCIARI, Andrea ; REBUCCI, Gian G.: Transient global amnesia and migraine: familial incidence. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 49 (1986), Nr. 6, S. 716
- [Strupp u. a. 1998] STRUPP, Michael ; BRÜNING, Roland ; WU, Ren H. ; DEIMLING, Michael ; REISER, Maximilian ; BRANDT, Thomas: Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: Elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients. In: *Annals of neurology* 43 (1998), Nr. 2, S. 164–170
- [Stuart u. a. 2014] STUART, Samuel ; GALNA, Brook ; LORD, Sue ; ROCHESTER, Lynn ; GODFREY, Alan: Quantifying saccades while walking: validity of a novel velocity-based algorithm for mobile eye tracking. In: *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2014 36th Annual International Conference of the IEEE IEEE*, 2014, S. 5739–5742
- [Sutherland u. a. 1983] SUTHERLAND, Robert J. ; WHISHAW, Ian Q. ; KOLB, Bob: A behavioural analysis of spatial localization following electrolytic, kainate-or colchicine-induced damage to the hippocampal formation in the rat. In: *Behavioural brain research* 7 (1983), Nr. 2, S. 133–153
- [Svoboda u. a. 2006] SVOBODA, Eva ; MCKINNON, Margaret C. ; LEVINE, Brian: The functional neuroanatomy of autobiographical memory: A meta-analysis. In: *Neuropsychologia* 44 (2006), jan, Nr. 12, S. 2189–2208
- [Taube 2007] TAUBE, Jeffrey S.: The Head Direction Signal: Origins and Sensory-Motor Integration. In: *Annual Review of Neuroscience* 30 (2007), jul, Nr. 1, S. 181–207
- [Taube u. a. 1990] TAUBE, Jeffrey S. ; MULLER, Robert U. ; RANCK, James B.: Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. In: *Journal of Neuroscience* 10 (1990), Nr. 2, S. 420–435
- [Taube u. a. 2013] TAUBE, Jeffrey S. ; VALERIO, Stephane ; YODER, Ryan M.: Is Navigation in Virtual Reality with fMRI Really Navigation? In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 25 (2013), jul, Nr. 7, S. 1008–1019
- [Toledo u. a. 2008] TOLEDO, Manuel ; PUJADAS, Francesc ; GRIVÉ, Elisenda ; ÁLVAREZ-SABIN, José ; QUINTANA, Manuel ; ROVIRA, Alex: Lack of evidence for arterial ischemia in transient global amnesia. In: *Stroke* 39 (2008), Nr. 2, S. 476–479
- [Tolman u. a. 1948] TOLMAN, Edward C. u. a.: *Cognitive maps in rats and men*. 1948
- [Tombaugh 2004] TOMBAUGH, Tom: Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. In: *Archives of Clinical Neuropsychology* 19 (2004), mar, Nr. 2, S. 203–214
- [Truelsen u. a. 2006] TRUELSEN, T ; PIECHOWSKI-JÓŹWIAK, B ; BONITA, R ; MATHERS, C ; BOGOUSLAVSKY, J ; BOYSEN, G: Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. In: *European journal of neurology* 13 (2006), Nr. 6, S. 581–598
- [Tulving 1986] TULVING, Endel: Episodic and semantic memory: Where should we go from here? In: *Behavioral and Brain Sciences* 9 (1986), Nr. 03, S. 573–577
- [Tulving 2002] TULVING, Endel: Episodic memory: from mind to brain. In: *Annual review of psychology* 53 (2002), Nr. 1, S. 1–25

- [Tulving u. Donaldson 1972] TULVING, Endel ; DONALDSON, Wayne: Organization of memory. (1972)
- [Uttner u. a. 2011] UTTNER, I ; WEBER, S ; FREUND, W ; BENDEL, D ; SCHMITZ, B ; LUDOLPH, AC ; HUBER, R: Hippocampal cavities are not associated with cognitive impairment in transient global amnesia. In: *European journal of neurology* 18 (2011), Nr. 6, S. 882–887
- [Uttner u. a. 2007] UTTNER, I ; WEBER, S ; FREUND, W ; SCHMITZ, B ; RAMSPOTT, M ; HUBER, R: Transient global amnesia–full recovery without persistent cognitive impairment. In: *European neurology* 58 (2007), Nr. 3, S. 146–151
- [Weishaupt 2013a] WEISHAUPT, Dominik: Aufbau eines MR-Tomographen. In: *Wie funktioniert MRI?* Springer Nature, 2013, S. 41–45
- [Weishaupt 2013b] WEISHAUPT, Dominik: Basis-Pulssequenzen. In: *Wie funktioniert MRI?* Springer Berlin Heidelberg, Dezember 2013, S. 47–54
- [Weishaupt 2013c] WEISHAUPT, Dominik: Bildkontrast. In: *Wie funktioniert MRI?* Springer Nature, 2013, S. 11–19
- [Weishaupt 2013d] WEISHAUPT, Dominik: Relaxation. In: *Wie funktioniert MRI?* Springer Nature, 2013, S. 7–10
- [Weishaupt 2013e] WEISHAUPT, Dominik: Spins und das Magnetresonanz-Phänomen. In: *Wie funktioniert MRI?* Springer Nature, 2013, S. 1–5
- [Weon u. a. 2008] WEON, YC ; KIM, JH ; LEE, JS ; KIM, SY: Optimal diffusion-weighted imaging protocol for lesion detection in transient global amnesia. In: *American Journal of Neuroradiology* 29 (2008), Nr. 7, S. 1324–1328
- [Wills u. a. 2013] WILLS, T. J. ; MUESSIG, L. ; CACUCCI, F.: The development of spatial behaviour and the hippocampal neural representation of space. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 369 (2013), dec, Nr. 1635, S. 20130409–20130409
- [Winbeck u. a. 2005] WINBECK, K ; ETGEN, T ; VON EINSIEDEL, HG ; RÖTTINGER, M ; SANDER, D: DWI in transient global amnesia and TIA: proposal for an ischaemic origin of TGA. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76 (2005), Nr. 3, S. 438–441
- [Winocur u. a. 2010] WINOCUR, Gordon ; MOSCOVITCH, Morris ; ROSENBAUM, R. S. ; SEKERES, Melanie: An investigation of the effects of hippocampal lesions in rats on pre- and postoperatively acquired spatial memory in a complex environment. In: *Hippocampus* 20 (2010), nov, Nr. 12, S. 1350–1365
- [Wirtz 2013] WIRTZ, Markus A. (Hrsg.): *Dorsch - Lexikon der Psychologie*. Hans Huber, 2013 (16. Auflage). – ISBN 9783456852348
- [Wolbers u. Büchel 2005] WOLBERS, Thomas ; BÜCHEL, Christian: Dissociable Retrosplenial and Hippocampal Contributions to Successful Formation of Survey Representations. In: *Journal of Neuroscience* 25 (2005), mar, Nr. 13, S. 3333–3340
- [Wood u. a. 2000] WOOD, Emma R. ; DUDCHENKO, Paul A. ; ROBITSEK, R. J. ; EICHENBAUM, Howard: Hippocampal neurons encode information about different types of memory episodes occurring in the same location. In: *Neuron* 27 (2000), Nr. 3, S. 623–633

- [Zhang u. a. 2014] ZHANG, Hui ; ZHERDEVA, Ksenia ; EKSTROM, Arne: Different 'routes' to a cognitive map: dissociable forms of spatial knowledge derived from route and cartographic map learning. In: *Memory & Cognition* 42 (2014), Nr. 7, S. 1106 – 1117. – ISSN 0090502X
- [Zheng u. a. 2003] ZHENG, Yiwen ; KERR, D S. ; DARLINGTON, Cynthia L. ; SMITH, Paul F.: Unilateral inner ear damage results in lasting changes in hippocampal CA1 field potentials in vitro. In: *Hippocampus* 13 (2003), Nr. 8, S. 873–878
- [Zola-Morgan u. a. 1986] ZOLA-MORGAN, Stuart ; SQUIRE, Larry R. ; AMARAL, DG: Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. In: *Journal of Neuroscience* 6 (1986), Nr. 10, S. 2950–2967
- [Zorzon u. a. 1995] ZORZON, Marino ; ANTONUTTI, Lucia ; MASÈ, Giovanni ; BIASUTTI, Emanuele ; VITRANI, Barbara ; CAZZATO, Giuseppe: Transient global amnesia and transient ischemic attack. In: *Stroke* 26 (1995), Nr. 9, S. 1536–1542
- [Zwergal u. a. 2011] ZWERGAL, A ; FOUGÈRE, C la ; XIONG, G ; KUGLER, G ; SCHLICHTIGER, J ; BRANDT, T ; STRUPP, M ; SCHNEIDER, E ; JAHN, K: Wenn dem Gehirn der vestibuläre Kompass fehlt–reale Navigation bei bilateraler Vestibulopathie im PET. In: *Klinische Neurophysiologie* 42 (2011), Nr. 01, S. P326
- [Zwergal u. a. 2015] ZWERGAL, Andreas ; SCHÖBERL, Florian ; XIONG, Guoming ; PRADHAN, Cauchy ; COVIC, Aleksandar ; WERNER, Philipp ; TRAPP, Christoph ; BARTENSTEIN, Peter ; FOUGÈRE, Christian la ; JAHN, Klaus ; DIETERICH, Marianne ; BRANDT, Thomas: Anisotropy of Human Horizontal and Vertical Navigation in Real Space: Behavioral and PET Correlates. In: *Cerebral Cortex* 26 (2015), sep, Nr. 11, S. 4392–4404

A Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Hilfe die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Andreas Zwergal, sowie meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Florian Schöberl, für die ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit, die freundlichen Hilfe und Unterstützung danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem Stephanie Irving, Cauchy Pradhan und Alexander Covic für die gute Zusammenarbeit im Projekt, die angenehme Atmosphäre und die gegenseitige Unterstützung.

Meinen Eltern möchte ich herzlich danken für die stets liebevolle und vielseitige Unterstützung während des Verfassens dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums.

Meiner Ehefrau Verena Spieler danke ich von ganzem Herzen für ihr Verständnis, ihre Liebe und Motivation.

B Lebenslauf

Persönliche Daten

Geboren: 07.02.1987 in Düsseldorf
 Nationalität: Deutsch

Schullaufbahn

08/1993 – 06/2006 Don Bosco Grundschule und Städtisches Gymnasium Haan
 08/2003 – 07/2004 Austauschjahr an der Wayland Academy, Beaver Dam, WI, USA
 06/2006 Abitur

Universitätslaufbahn

09/2006 – 06/2009 Studium der VWL an der Universität Mannheim
 06/2009 Bachelor of Science
 10/2009 – 06/2016 Studium der Humanmedizin an der LMU München
 02/2014 – 06/2014 ERASMUS- Semester an der Istanbul Üniversitesi, Türkei
 06/2016 Staatsexamen

Berufliche Laufbahn

05/2015 – 09/2015 1. PJ-Tertial in der Neurologie, Klinikum Großhadern, München
 09/2015 – 10/2015 2. PJ-Tertial in der Chirurgie, Innenstadt Klinikum, München
 11/2015 – 12/2015 2. PJ-Tertial in der Chirurgie, Hadassah Klinikum, Jerusalem, Israel
 12/2015 – 04/2016 3. PJ-Tertial in der Inneren Medizin, Uni-Klinik Köln
 Seit 03/2017 Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik I, Krankenhaus Merheim, Kliniken der Stadt Köln

C Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Die räumliche Orientierungsfähigkeit bei Patienten mit transienter globaler Amnesie
im longitudinalen Verlauf - eine multimodale Analyse von realer Navigationsleistung,
-strategie und den korrelierenden Hirnaktivierungen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Köln, 27.08.2021

Christoph Trapp